UNE PRISE EN CHARGE TRÈS BIEN CODIFIÉE DEPUIS PLUSIEURS ANNÉES

Infections urinaires de l'adulte

Adel Ben Ali*, Corinne Isnard Bagnis*,**
* Service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix, 75013 Paris, France.
** Chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris 6, France.
adel_ben_ali@hotmail.com

L'infection urinaire de l'adulte est l'une des deux infections les plus fréquentes nécessitant une antibiothérapie. Elle est à l'origine d'un surcoût économique (prescriptions médicamenteuses et analyses de laboratoire, consultations de ville et aux urgences, journées d'hospitalisation et arrêts de travail) et écologique (deuxième motif d'antibiothérapie en hiver, premier le reste de l'année).

La prise en charge de l'infection urinaire de l'adulte est très bien codifiée depuis plusieurs années avec des attitudes diagnostiques et thérapeutiques étayées par un grand nombre d'études et validées par les conférences de consensus. Cet article reprend en grande partie les dernières recommandations établies en 2008 par l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé[1] et les dernières recommandations de la Société de pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) de mai 2014.[2]

Plusieurs entités nosologiques seront traitées, de la plus simple à la plus compliquée, afin de définir la hiérarchie des différentes prises en charge.

Infections urinaires chez la femme

Cystite aiguë simple

La cystite aiguë simple se définit par la présence de signes cliniques (brûlures urinaires et/ou pollakiurie et/ou dysurie et/ou pesanteur pelvienne) associés à la modification de l'aspect de l'urine (couleur, odeur, opacité) confirmée par une bandelette urinaire positive. Une bandelette positive a une valeur prédictive positive de 95 % en l'absence d'antibiothérapie et/ou d'immunodépression.[1] Le diagnostic de la cystite aiguë simple est retenu en l'absence de signes d'infection systémique (fièvre, douleurs lombaires, altération de l'état général) et de terrain particulier (grossesse, antécédents urologiques ou néphrologiques, immunodépression).

Escherichia coli est la bactérie la plus fréquente dans les cystites aiguës simples (> 80 %). Au vu du faible risque de bactérie résistante aux antibiotiques en cas de cystite aiguë simple, ni examen cytobactériologique des urines (ECBU) ni aucune autre exploration ne sont recommandés.[1] L'antibiothérapie probabiliste de la cystite aiguë simple, respectant les caractéristi-ques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des différentes molécules,[3] permet la prescription d'une monodose si la patiente accepte l'impératif d'une nouvelle consultation en cas de mauvaise évolution, sinon une durée plus longue est conseillée.

L'antibiothérapie fait appel :[2]
– en 1re intention à la fosfomycine trométamol en dose unique de 3 g, qui est très bien tolérée et a peu de risque de sélectionner une bactérie résistante, mais qui est inefficace vis-à-vis de *Staphylococcus saprophyticus* ;[4] en 2e intention au pivmecillinam, 400 mg, 2 fois par jour (soit 800 mg/j) pendant 5 jours ; et en 3e intention :
– soit aux fluoroquinolones (ciprofloxacine, 500 mg en une prise) qui sont très efficaces mais qui peuvent se heurter à un risque de résistance en cas de prise d'une molécule de la même famille dans les 6 mois précédents ;[5]
– soit à la nitrofuratoïne, 100 mg, 3 fois par jour (soit 300 mg/j) pendant 5 jours, qui n'a pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques[6] mais qui doit être réservée aux cas où aucun autre antibiotique ayant un meilleur rapport bénéfices/risques ne peut être utilisé par voie orale.

En raison de l'évolution de la résistance bactérienne, les quinolones de première génération, l'amoxicilline, l'amoxicilline/acide clavulanique, les céphalosporines de 1re et de 2e génération ainsi que le sulfaméthoxazole/triméthoprime ne sont plus recommandés comme traitement probabiliste des cystites aiguës simples.

La patiente doit être informée de l'importance du respect des règles hygiéno-diététiques et de la possibilité de persistance des signes pendant 2 à 3 jours.

Cystite aiguë à risque de complication

Toute cystite aiguë ne pouvant être considérée comme simple du fait d'un terrain particulier, d'un tableau clinique atypique, d'un défaut de compréhension de la patiente ou d'un risque accru d'une résistance aux antibiotiques, doit être prise en charge comme une cystite à risque de complication avec une conduite à tenir diagnostique et thérapeutique différente.

Un ECBU avec une étude de la sensibilité aux antibiotiques est obligatoire et doit être fait avant le traitement.

En cas de nécessité de traitement immédiat et au vu de la sensibilité des bactéries les plus fréquemment en cause dans la cystite aiguë compliquée, deux antibiotiques peuvent être conseillés :
– en 1re intention, la nitrofurantoïne, 100 mg 3 fois par jour (soit 300 mg/j) pendant 7 jours ;
– en 2e intention le céfixime, 200 mg 2 fois par jour (soit 400 mg/j) pendant 5 jours.

Si le tableau clinique le permet (absence de douleur, patiente disponible pour un nouveau contact dans les 48 heures, bien informée), le traitement pourrait être différé afin de bien adapter l'antibiothérapie à l'espèce et à la sensibilité de la bactérie et diminuer le risque de sélection d'une bactérie résistante. Les traitements recommandés en présence de l'antibiogramme sont :[2]
– l'amoxicilline, 1 g 3 fois par jour (soit 3 g/j) pendant 7 jours ;

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

– le pivmecillinam, 400 mg 2 fois par jour (soit 800 mg/j) pendant 7 jours ;
– la nitrofurantoïne, 100 mg 3 fois par jour (soit 300 mg/j) pendant 7 jours ;
– le sulfaméthoxazole/triméthoprime, un comprimé (400 mg de sulfamide + 80 mg de triméthoprime) 2 fois par jour pendant 7 jours ;
– les fluoroquinolones, ciprofloxacine (500 mg 2 fois par jour [soit 1 000 mg/j]) ou ofloxacine (200 mg 2 fois par jour [soit 400 mg/j]) pendant 5 jours.

L'utilisation des fluoroquinolones est à éviter si l'antibiogramme, qui est obligatoire en cas de cystite aiguë à risque de complication à bacille à Gram négatif, montre une résistance aux quinolones de 1re génération.

Un ECBU de contrôle est recommandé uniquement en cas d'évolution défavorable.

En cas de suspicion de mauvaise vidange vésicale, une mesure du résidu post-mictionnel par BladderScan (instrument portable permettant de mesurer le volume de la vessie) ou une échographie permettrait de sensibiliser les patientes à de meilleures règles de prévention.

Pyélonéphrite aiguë simple

Une pyélonéphrite aiguë est évoquée devant des douleurs lombaires, spontanées ou exacerbées à la percussion des aires rénales, associées à une fièvre et/ou des frissons, des nausées ou des vomissements, pouvant accompagner les signes d'une cystite aiguë (modification de l'aspect de l'urine, pollakiurie, brûlures urinaires…).

L'hospitalisation s'impose en cas de conditions socio-économiques médiocres rendant impossible la réalisation du bilan en ambulatoire et l'observance du traitement, de doute diagnostique, de forme hyperalgique, de troubles digestifs rendant l'utilisation de la voie orale impossible, de signes de sepsis grave (hypotension artérielle, confusion…).

La bandelette urinaire permet d'orienter le diagnostic et ne dispense pas de réaliser un ECBU avec antibiogramme avant de démarrer l'antibiothérapie. Des hémocultures peuvent mettre en évidence une bactériémie dans 10 à 20 % des cas. Ces situations ne sont pas de moins bon pronostic et ne doivent pas modifier la prise en charge.

Une échographie rénale, dont le but est d'éliminer une obstruction, doit être faite en urgence en cas de signes de gravité et dans les 24 heures en leur absence.[7]

Le traitement probabiliste, en l'absence de signes de gravité, se fait en ambulatoire en utilisant la ceftriaxone à la dose de 1 g par jour par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse lente pendant 10 jours, ou les fluoroquinolones, ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine pendant 10 jours en l'absence de prise d'une molécule de cette famille dans les 6 mois précédents.

En cas de signes de gravité, l'association d'un aminoside en une dose journalière en perfusion intraveineuse lente (30 minutes) pendant 48 heures au maximum permet d'améliorer le pronostic en augmentant la vitesse de bactéricidie et en élargissant le spectre (gentamicine 5 mg/kg ou tobramycine 6 mg/kg).

L'antibiothérapie doit être évaluée dans les 48 heures et peut faire appel, selon les résultats de l'ECBU, à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline/acide clavulanique, au céfixime, aux fluoroquinolones ou au sulfaméthoxazole.[1]

La surveillance est uniquement clinique et ne nécessite pas d'ECBU systématique.

En cas d'évolution défavorable, la réalisation d'un ECBU de contrôle et d'une uro-tomodensitométrie doit être discutée en urgence dans le cadre d'une courte hospitalisation.

Pyélonéphrite aiguë compliquée

La pyélonéphrite aiguë compliquée est définie par l'association à une pyélonéphrite aiguë simple d'un terrain particulier (antécédent uro-néphrologique, immunodépression, diabète, éthylisme chronique), d'un tableau clinique complexe (signes de décompensation hémodynamique, suspicion d'obstruction des voies urinaires) ou d'une mauvaise évolution après une première prise en charge.

L'hospitalisation n'est pas systématiquement recommandée, les critères étant toujours les mêmes que ceux de la pyélonéphrite aiguë simple.

En plus d'un ECBU et de la recherche d'un syndrome inflammatoire (hémogramme, protéine C réactive), il est recommandé d'effectuer des hémocultures même sous antibiothérapie (risque de souche bactérienne résistante) et une évaluation de la fonction rénale (urémie, créatininémie).

Une uro-tomodensitométrie permet de détecter une complication de façon plus rapide, sensible et spécifique qu'une échographie ou une urographie intraveineuse qui n'est plus recommandée depuis l'utilisation de la tomodensitométrie. Cela

Restriction d'utilisation de la Furadantine
(ref : ANSM 2012)

En 2012 après ré-évaluation du rapport « bénéfice-risque », l'ANSM a proposé que les spécialités contenant des dérivés de la nitrofurantoïne (Furadantine, gélule; Furadoine, comprimé - laboratoires Merck Serono - et Microdoïne, gélule - laboratoires du Goménol) soient réservées chez la petite fille de plus de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte, aux situations suivantes :
– cystites documentées à germes sensibles lorsqu'aucun autre antibiotique utilisable par voie orale ne présente un meilleur rapport bénéfice risque
– comme traitement probabiliste, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes).
En revanche, ces spécialités ne doivent plus être utilisées en traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents).
Par ailleurs, en raison du risque potentiel grave immunoallergique, les traitements répétés doivent être évités.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

permet de demander un avis urologique en urgence si besoin.

Le traitement probabiliste recommandé est en premier lieu une céphalosporine de 3e génération (ceftriaxone, céfotaxime) associée en cas de tableau sévère à un aminoside (gentamicine, tobramycine) en monodose pendant 2 à 3 jours.

En cas de risque d'allergie aux céphalosporines, une fluoroquinolone peut être utilisée en l'absence de prise dans les 6 mois précédents, ou l'aztréonam (1 g 3 fois par jour [soit 3 g/j] pendant 10 jours).

La durée du traitement est à définir selon les situations cliniques (abcès rénaux, geste chirurgical, bactérie multirésistante) après avoir pris l'avis d'un urologue et d'un infectiologue.[1]

Une prise en charge urologique est indispensable en cas de pyélonéphrite aiguë sur obstacle justifiant un drainage ou une dérivation des urines en urgence.

Le suivi clinique (consultation à distance de la sortie d'hospitalisation), biologique (fonction rénale) et microbiologique (ECBU) est indispensable pendant le traitement (à 48-72 heures) et après la fin du traitement (de 4 à 6 semaines) d'une pyélonéphrite aiguë compliquée.

Infections urinaires chez l'homme

Prostatite aiguë

Toute infection urinaire chez l'homme doit être gérée comme une prostatite aiguë. Ce texte ne traite que des prostatites bactériennes aiguës.

La prostate, organe pourvu de capillaires non fenêtrés, est lipophile et donc difficile d'accès aux antibiotiques le plus souvent hydrophobes (bêtalactamines, aminosides). C'est pourquoi le risque d'échec, en cas d'absence de documentation permettant une antibiothérapie appropriée pendant une durée suffisante, est important.[8]

Un ECBU permet une documentation indispensable pour cette pathologie complexe. En cas de sepsis sévère, des hémocultures sont recommandées avant le début du traitement.

Une échographie par voie sus-pubienne est recommandée afin d'éliminer un obstacle associé à une rétention d'urine qui nécessiterait un drainage urologique (cathéter sus-pubien).

En cas d'évolution défavorable, une imagerie plus complexe (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) est conseillée pour rechercher un abcès.[9]

L'antibiothérapie doit être débutée en urgence et se fait lors d'une courte hospitalisation devant une forme sévère.

L'antibiothérapie probabiliste recommandée est une céphalosporine de 3e génération, du fait de leur bonne diffusion prostatique, par voie parentérale (ceftriaxone, céfotaxime) ou une fluoroquinolone (ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine), en l'absence de leur utilisation dans les 6 mois précédents, par voie intraveineuse ou orale en l'absence d'intolérance digestive.

Après documentation, en cas de bactérie sensible, le sulfaméthoxazole et les fluoroquinolones (en cas de sensibilité aux quinolones de 1re génération testées sur l'antibiogramme : acide nalidixique), représentent la meilleure option de relais par voie orale au vu de leur bonne disponibilité et diffusion intraprostatique.

Du fait de la mauvaise pénétration du tissu prostatique par les antibiotiques, une imprégnation prolongée est nécessaire, d'où la durée minimum de traitement de 3 semaines et plus en cas d'abcès (de 4 à 5 semaines). Le drainage à l'aiguille par voie transrectale ou périnéale ne s'impose qu'en cas d'évolution défavorable malgré un traitement antibiotique adapté.

L'augmentation du taux des antigènes spécifiques de la prostate (PSA) n'est pas un argument diagnostique pendant la phase aiguë. Cependant, une prostatite aiguë pouvant être un mode de révélation d'un cancer de la prostate, un dépistage doit être fait par un toucher rectal et un dosage des PSA à 6 mois de l'épisode aigu.

Il n'existe pas d'études permettant de recommander l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas de prostatite aiguë. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Infections urinaires de l'adulte

Les infections urinaires de l'adulte sont des pathologies fréquentes pouvant induire des états septiques graves. Elles sont à l'origine d'un surcoût économique et écologique. Leur prise en charge est très bien codifiée depuis plusieurs années avec des attitudes diagnostiques et thérapeutiques étayées par un grand nombre d'études et validées par les dernières recommandations. Une meilleure gestion de chacune de ces entités nosologiques que constituent les infections urinaires de l'adulte pourrait réduire les complications en diminuant ces différents coûts.

SUMMARY Urinary tract infections in adults

Urinary tract infections in adults are frequent and can induce several septic situations. Their economic cost (drugs, microbiologic samples, consultations and/or hospitalizations and stop working) and ecologic cost (second reasons of antibiotic prescription in winter and first in the rest of the year) are important. A better respect of recommendations can improve the outcome of this different infections and decrease their cost.

RÉFÉRENCES

1. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Recommandations de bonnes pratiques, Affsaps 2008. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-recos.pdf
2. **Société de pathologie Infectieuse de Langue Française.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf
3. **Frimodt-Moller N.** Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary. Int J Antimicrob Agents 2002;19:546-53.
4. **Lecomte F, Allaert FA.** Le traitement monodose de la cystite par fosfomycine trométamol : analyse de 15 essais comparatives portant sur 2048 malades. Med Mal Infect 1996;26:338-43.
5. **Pena C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J.** Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:520-4.
6. **Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE.** Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med 2007;167:2207-12.
7. **Stamm W, Hooton TM.** Management of urinary tract infections in adults. New Engl J Med 1993;329:1328-34.
8. **Wagenlehner FM, Naber KG.** Prostatitis: the role of antibiotic treatment. World J Urol 2003;21:105-8.
9. **Cornud F, Langer JE.** Inflammatory disorders of the prostate and the distal genital tract. Radiol Clin North Am 2006;44:665-77.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Examen cytobactériologique des urines : savoir le prescrire, le réaliser, l'interpréter

Aurélie Renvoisé*, Corinne Isnard Bagnis, Alexandra Aubry***
* Service de bactériologie-hygiène, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, AP-HP ; Sorbonne universités, UMPC Paris 06, U1135, Center for Immunology and Microbial Infections, Team 13 ; Inserm, U1135, Center for Immunology and Microbial Infections, team 13, 75013, Paris, France
** Service de néphrologie, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, 75013 Paris ; chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris-6, France.
aurelie.renvoise@gmail.com ; alexandra .aubry@upmc.fr

Quand prescrire un ECBU ?

L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) est l'examen de choix pour le diagnostic d'une infection urinaire, mais il n'est pas systématiquement recommandé[1-3] en première intention dans toutes les situations où une infection urinaire est suspectée.
En effet, la bandelette urinaire (qui recherche les nitrites et une leucocyturie) est recommandée en première intention :
– en cas de cystite aiguë simple sans facteur de risque de complication (i.e. toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, le sexe masculin, la grossesse, le sujet de plus de 65 ans avec 3 ou plus critères de Fried, le sujet de plus de 75 ans, l'immunodépression grave, l'insuffisance rénale chronique sévère) ;
– en cas de dépistage chez des personnes asymptomatiques comme les femmes enceintes (*v.* p. 983) ;
– en préalable d'une chirurgie urologique, y compris en cas de bilan urodynamique (bien que le niveau de preuve pour ce cas soit plus faible). Pour les autres chirurgies (orthopédique et cardiaque notamment), le dépistage n'est pas recommandé, bien que son intérêt ait été évoqué.
Dans les autres cas où une infection urinaire est suspectée, en particulier chez l'enfant de moins de 15 ans et chez l'homme, l'ECBU est recommandé en première intention.
Il est recommandé de ne pas faire d'ECBU de contrôle dans le suivi des infections urinaires masculines et des pyélonéphrites aiguës si l'évolution clinique est satisfaisante. En revanche, un ECBU de contrôle doit être réalisé en cas d'évolution défavorable à 3 jours de traitement pour les cystites aiguës, les pyélonéphrites aiguës, et les infections urinaires masculines, mais aussi en cas de récidive précoce de cystite aiguë dans les deux semaines, et enfin pour les cystites récidivantes (*v.* p. 969).

Comment le réaliser ? Quelles informations donner au laboratoire ?

Le cas le plus habituel est le recueil « à la volée » ou « de milieu de jet ». Le patient réalise le prélèvement lui-même, il convient donc qu'il ait été correctement informé pour que l'ECBU soit de bonne qualité : il faut lui expliquer que le caractère contraignant des consignes de prélèvement est dû au fait que, si le tractus urinaire est normalement stérile, les derniers centimètres de l'urètre distal et la région génitale sont colonisés par une flore commensale, et qu'il faut donc éliminer le premier jet d'urine pour ne pas contaminer le prélèvement. Les bandelettes urinaires nécessitent également un prélèvement de milieu de jet urinaire sur des urines fraîchement émises dans un récipient propre et sec, mais à la différence de l'ECBU, le prélèvement n'a pas besoin d'être stérile.
Le prélèvement doit être fait en l'absence de traitement antibiotique, et si possible au moins 4 heures après la miction précédente (idéalement les premières urines de la journée) pour permettre un temps de stase suffisant dans la vessie. Il existe en effet un risque de négativité du prélèvement si les urines n'ont pas séjourné suffisamment longtemps dans la vessie. Les flacons ou poches stériles sont fournis gratuitement par les laboratoires d'analyses médicales, ce qui permet au patient de réaliser l'examen au laboratoire ou à son domicile.
Les consignes pour bien réaliser le prélèvement sont les suivantes :
– après un lavage soigneux des mains au savon, faire une toilette méticuleuse (savon, antiseptique type Dakin, lingette…) du méat

TABLEAU 1

Principaux renseignements à fournir au biologiste pour le guider dans l'interprétation des résultats microbiologiques et la décision de réaliser ou non un antibiogramme

– Mode de recueil des urines : milieu de jet, poche à urine, sur sonde…
– Durée de la mise en place de la poche si elle est utilisée pour le recueil.
– Terrain : âge, sexe, grossesse, immunodépression, diabète.
– Traitement antibiotique récent ou en cours : molécule, posologie, durée, date de prescription.
– Informations cliniques pertinentes dans le contexte d'une suspicion d'infection urinaire :
  - vessie neurologique ;
  - manœuvres et/ou interventions urinaires (sondages itératifs, intervention chirurgicale, vessie de Bricker…) ;
  - fièvre, frissons, douleurs des fosses lombaires, toucher rectal douloureux… ;
  - notion d'hospitalisation récente ou de vie en institution.

Attention : la recherche de mycobactéries ou de schistosomes n'est pas réalisée de façon systématique et nécessite donc une prescription particulière.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

TABLEAU 2

Comment interpréter l'examen cytobactériologique des urines ?

Bandelette urinaire	ECBU
– La lecture doit se faire à température ambiante, après 1 ou 2 minutes selon les indications de chaque fabricant. – L'utilisation de la BU suppose le respect des délais de péremption et des conditions de conservation. – La BU permet la détection d'une leucocyturie et de nitrites. – Sa positivité n'a qu'une valeur d'orientation, elle ne permet pas d'affirmer une IU. – Doit être suivie d'un ECBU (sauf en cas de cystite aiguë simple). – Chez la femme symptomatique, la valeur prédictive négative est très bonne, en l'absence d'immunodépression grave. – Chez l'homme, la valeur prédictive positive est bonne, et une BU négative ne permet pas d'éliminer une infection urinaire. – Faux négatifs : • prise de diurétiques ; • faibles bactériuries (10^3 à 10^4 UFC/mL) ; • germes ne produisant pas de nitrites *(Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus saprophyticus).* – *S. saprophyticus* peut être responsable de 10 % des infections communautaires de la femme jeune, aussi, en cas de BU négative malgré une forte suspicion d'IU, un ECBU doit être prescrit.	– Le seuil de leucocyturie retenu comme pathologique est consensuel : ≥ 10^4/mL (ou 10/mm^3). – Son absence a une bonne valeur prédictive négative (de 80 à 90 %) pour exclure une IU, cependant elle peut manquer dans d'authentiques IU (infection précoce, patient neutropénique) – Souvent associée à une hématurie (≥ 10^4/mL). – Le seuil de bactériurie associé à une leucocyturie significative a été modifié en tenant compte du sexe et de l'espèce bactérienne : • >10^3 UFC/mL pour *E. coli* et *S. saprophyticus* • >10^3 UFC/ml chez l'homme pour les entérobactéries autres que *E. coli*, les entérocoques, *C. urealyticum, S. aureus, P. æruginosa* • >10^4 UFC/ml chez la femme pour les entérobactéries autres que *E. coli*, les entérocoques, *C. urealyticum, S. aureus, P. æruginosa* • les IU polymicrobiennes sont exceptionnelles en ville, seule une bactériurie limitée à une ou deux espèces bactériennes doit être prise en compte, à condition qu'il s'agisse d'espèces habituellement uropathogènes ; – dans tous les cas, le seuil ne peut être opposé à un tableau clinique évident.

BU : bandelette urinaire ; **CA :** cystite aiguë ; **ECBU :** examen cytobactériologique des urines ; **IU :** infection urinaire ; **PNA :** pyélonéphrite aiguë ; **UFC** : unités formant colonies.

urinaire et de la région vulvaire d'un seul geste de l'avant vers l'arrière. Pour les femmes : aller des petites lèvres aux grandes lèvres en s'écartant du méat urinaire ; pour les hommes : décalotter le gland ;
– sécher (papier absorbant) ;
– ouvrir le flacon de recueil stérile au dernier moment ;
– éliminer le premier jet d'urine (20 mL) pour ne recueillir dans le flacon stérile que les 20 à 30 mL suivants, en veillant à ne pas toucher le bord supérieur du flacon avec les mains ou la vulve ;
– refermer le flacon avec soin, en nettoyer l'extérieur ;
– réaliser un lavage soigneux des mains ;
– identifier le flacon avec nom, prénom et date de naissance ;
– en cas de prélèvement fait au domicile, il est nécessaire d'apporter le flacon au laboratoire dans les plus brefs délais (moins d'une heure) pour éviter la pullulation microbienne qui engendrerait alors des résultats faussement positifs.

Ces consignes sont très importantes à rappeler au patient. En effet, des conditions défectueuses de prélèvement, de conservation et de transport peuvent modifier considérablement la nature et le niveau de la bactériurie, de la candidurie, voire de la leucocyturie et ainsi gêner l'interprétation.

En cas de suspicion d'infection urétrale, ou pour la recherche de mycoplasmes urogénitaux, de *Chlamydia trachomatis* ou de *Neisseria gonorrhœæ*, le recueil des urines de premier jet est intéressant (puisque les germes responsables de l'infection siègent dans ces cas dans l'urètre). Toutefois cette recherche n'est pas effectuée de manière systématique pour tous les prélèvements urinaires. En cas de recherche spécifique de ces germes, il faut donc faire un prélèvement séparé (sur premier jet d'urine, et non sur milieu de jet comme pour l'ECBU « standard »), sur un type de tube adapté au transport des germes intracellulaire et ne contenant pas d'inhibiteurs pour la biologie moléculaire (à la différence de l'ECBU « standard »), et sur une demande séparée pour culture spécifique et/ou détection par biologie moléculaire. Par ailleurs, en cas d'ECBU négatif dans un contexte de suspicion de prostatite, aucun consensus n'existant quant au prélèvement qu'il convient de faire (premier jet…), il est préférable d'adresser le patient à une consultation spécialisée.

Chez le patient incontinent, lorsque le recueil de milieu de jet est impossible, le recueil d'urines se fait : chez la femme par sondage urinaire aller/retour, à l'aide d'une sonde de petit calibre ; chez l'homme, à l'aide d'un collecteur pénien propre, voire par cathétérisme sus-pubien en cas de rétention d'urinaire. Le sondage est en effet à éviter en raison du risque de prostatite.

Les principaux renseignements à fournir au biologiste sont résumés dans le tableau 1.

Comment l'interpréter ?

Quelques points clés de l'interprétation de l'ECBU sont précisés dans le tableau 2. •

A. Renvoisé et C. Isnard-Bagnis déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. A. Aubry déclare avoir été prise en charge à l'occasion d'un congrès par Pfizer (RICAI 2013).

RÉFÉRENCES

1. Caron F, Galperine T, Étienne M, et al. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. SPILF 2014. http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf
2. Société française d'anesthésie et de réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. www.sfar.org
3. Groupe Rémic de la Société française de microbiologie. Diagnostic microbiologiques des infections urinaires. Référentiel en microbiologie médicale (Rémic), 2010 (4e édition).

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

Infections urinaires récidivantes

Adel Ben Ali*, Corinne Isnard Bagnis*,**
* Service de néphrologie, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, 75013 Paris, France.
** Chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris-6, France.
adel_ben_ali@hotmail.com

Les infections urinaires sont le deuxième site d'infections bactériennes communautaires et représentent 2 % des consultations de médecine générale.[1] Parmi les infections urinaires, les infections urinaires récidivantes touchent principalement les femmes et constituent un enjeu de santé publique pour deux raisons : des raisons économiques, du fait des coûts médicaux directs et indirects (prescriptions, arrêts de travail) ; des raisons écologiques du fait de la prescription répétée d'antibiotiques qu'elles induisent avec un risque accru d'émergence de souches bactériennes résistantes. Les infections urinaires récidivantes sont définies comme la survenue de 4 épisodes minimum par an, séparés par des périodes totalement asymptomatiques avec une analyse bactériologique négative, à la différence d'une infection urinaire en rechute (échec d'un traitement) ou d'une infection urinaire chronique.

En France, l'incidence annuelle des infections urinaires est estimée à 5 millions de cas, ce qui représente 9 épisodes pour 100 habitants.[1] Une récidive survient chez 30 % des patientes ayant eu une cystite aiguë[1] et 5 % de ces dernières ont ensuite des infections urinaires récidivantes.[2]

Les infections urinaires récidivantes constituent une gêne considérable pour la qualité de vie des malades avec 6,1 jours de symptômes, 2,4 jours d'activité restreinte, 1,2 jour d'absentéisme scolaire ou de travail et 0,4 jour d'alitement par épisode.[2]

Physiopathologie

L'infection se produit par voie ascendante. Dans une étude prospective, sur 796 femmes âgées de 18 à 40 ans et sexuellement actives, 24 % avaient une colonisation urinaire transitoire au cours des 6 mois du suivi ; ces femmes avaient plus souvent une colonisation vaginale par des colibacilles uro-pathogènes que les femmes témoins au détriment des lactobacilles vaginaux commensaux. Le germe pathogène pouvant persister quelques jours ou déclencher une infection urinaire dans 8 % des cas.[3]

Facteurs de risque

Les facteurs de risque identifiés d'infection urinaire récidivante sont un diabète déséquilibré, l'existence d'une immunodépression, les maladies neurologiques entravant la vidange vésicale, une insuffisance rénale diminuant la diurèse, et la stase vésicale en cas de prolapsus ou de sténose urétrale.

La survenue d'une infection urinaire avant l'âge de 15 ans ainsi que des antécédents d'infections urinaires récidivantes chez la mère sont deux facteurs de risque d'infection urinaire récidivante.

Avec une bactériurie transitoire dans les suites immédiates des rapports sexuels, il existe une association statistique entre le nombre de rapports sexuels dans la semaine précédant l'infection urinaire, la présence d'un nouveau partenaire sexuel et le risque d'infection urinaire récidivante.[3]

Une étude prospective sur 751 jeunes femmes a montré que la période s'étendant de 2 à 4 semaines après la prise d'un traitement antibiotique ou l'utilisation d'antiseptiques locaux est à risque de développer une infection urinaire. C'est probablement le déséquilibre de la flore bactérienne uro-génitale saprophyte qui favorise la colonisation par des bactéries uro-pathogènes.[4]

La carence estrogénique de la ménopause entraîne une atrophie des muqueuses vaginale et urétrale facilitant ainsi leur colonisation par les uro-pathogènes. À l'inverse, l'application locale d'un gel d'estradiol a des effets protecteurs spectaculaires sur la prévention des infections urinaires récidivantes, allant jusqu'à diviser par 6 le risque infectieux.[5]

Prise en charge des infections urinaires récidivantes

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé recommandait en 2008 de réaliser un bilan étiologique chez les femmes ayant des infections urinaires récidivantes, orienté au cas par cas, sans en préciser le contenu détaillé. Cela permet d'éliminer systématiquement une pathologie organique dont le traitement ferait disparaître le risque infectieux définitivement. Aucun bilan paraclinique systématique n'a été validé à ce jour. Il est conseillé de réaliser systématiquement un examen cytobactériologique des urines (ECBU).[1]

Règles hygiéno-diététiques

L'anamnèse doit rechercher les anomalies souvent intégrées dans un contexte médico-social de cette pathologie sans culpabiliser les patientes (absence de conseils en hygiène mictionnelle pendant l'enfance et l'adolescence, conditions de travail et de trajet empêchant les mictions régulières…).

Concernant les facteurs de risque comportementaux et en se basant sur les données physiopathologiques actuelles, nous retenons quelques règles hygiéno-diététiques :[6]
– apports hydriques suffisants (plus de 1 500 mL/j) ;
– mictions non retenues ;

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

– modalité d'essuyage après les mictions (d'avant vers l'arrière) ;
– régularisation du transit intestinal ;
– miction post-coïtale, arrêt d'utilisation des spermicides ;
– arrêt des toilettes intimes fréquentes avec des savons antiseptiques.

Antibioprophylaxie

Les principes de l'antibioprophylaxie ont été définis dans les dernières recommandations proposées dans le cas des infections urinaires récidivantes.[7] La posologie utilisée est plus faible que lors des interventions thérapeutiques, l'objectif étant d'atteindre des doses qui inhibent la croissance, diminuant ainsi l'adhésion et la virulence bactériennes (*v.* p. 972).

Une méta-analyse de 19 études, utilisant les méthodes de la Cochrane Library, conclut à la supériorité de l'antibioprophylaxie par rapport au placebo (0 à 0,9 dans le groupe antibiotique *vs* 0,8 à 3,6 dans le groupe placebo). Le suivi après arrêt dans deux études montre que l'efficacité de la prophylaxie ne dure que le temps du traitement. Les effets secondaires le plus souvent rapportés sont des désordres intestinaux, des éruptions cutanées et une candidose génitale.[8]

Au vu du risque d'impasse thérapeutique, en particulier en cas d'infection systémique par une bactérie multirésistante, à la suite d'une gestion anarchique de cette prise prolongée d'antibiotique, le choix de la molécule devrait être fait après avis d'un spécialiste.

Extraits de canneberge *(Vaccinium macrocarpon)*

La baie de canneberge, issue d'un petit arbrisseau de l'est du continent nord-américain (*v.* figure), renferme des sucres, de l'acide benzoïque, de nombreux flavonoïdes, des anthocyanosides et des oligomères pro-anthocyanidoliques. Les deux principes actifs interagissant avec les adhésines portées par *Escherichia coli* et diminuant ses capacités d'attachement à la muqueuse des voies urinaires seraient le fructose (inhibition des *fimbriæ* de type 1) et la pro-anthocyanidine (inhibition des *fimbriæ* de type P).



FIGURE **Baies de canneberge.**

L'analyse de 10 études randomisées comparant l'efficacité de la prise d'extraits de canneberge contre placebo conclut que, sous forme de jus ou de comprimés, elle permet de réduire le nombre d'épisodes infectieux chez les femmes ayant des infections urinaires récidivantes symptomatiques au cours d'un traitement de 12 mois. Le taux annuel de récurrence est diminué de 35 à 50 % chez les femmes jeunes et sans comorbidité. Ce traitement est inefficace chez les patients ayant une vessie neurologique nécessitant des autosondages.[9]

Aucun effet indésirable majeur n'a été signalé au cours des essais cliniques. D'autres revues soulignent les limites et l'hétérogénéité des études menées jusqu'à présent : absence de standardisation des produits à base de canneberge, absence d'étude sur le produit actif lui-même, faiblesse de la randomisation, nombre limité de participants, durée de suivi brève, pas ou peu d'études sur les personnes âgées, les enfants, les patients ayant des anomalies urologiques. De plus, l'efficacité de la canneberge serait limitée au regard des contraintes qu'elle impose. Enfin, ces revues insistent sur la mauvaise tolérance des extraits de canneberge : effets indésirables gastro-intestinaux, en particulier sous la forme de jus.

À ce jour, les données cliniques ne permettent pas de déterminer une posologie optimale avec un bon niveau de preuve. Les concentrations en principe actif ne sont pas standardisées et les quantités de canneberge reçues par les patients dans les différentes études varient de 1 à 10. L'avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 6 avril 2004, statuant sur la sécurité de ce produit, mentionne l'intérêt des spécialités contenant au minimum 36 mg de pro-anthocyanidine, le doublement de la dose n'ayant pas montré une plus grande efficacité. Enfin, il reste également à préciser la durée recommandée d'un traitement préventif par extraits de canneberge.

Estrogènes locaux

Les conséquences de la carence estrogénique ont été décrites dans une étude

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

cas-témoins portant sur 93 femmes ménopausées âgées de 50 à 70 ans, ayant des antécédents d'infections urinaires récidivantes, sans anomalies urologiques sous-jacentes et sans traitement hormonal substitutif de la ménopause, au cours d'un suivi de 8 mois. Dans le groupe des femmes recevant des estrogènes locaux, on retrouve 0,5 infection urinaire/patiente/an contre 5,9 parmi les femmes recevant un placebo. L'étude de la flore vaginale des patientes supplémentées a permis de mettre en évidence une diminution du pH vaginal ainsi que de la colonisation vaginale par *E. coli* et une réapparition du *Lactobacillus spp.*

En revanche, le traitement hormonal substitutif de la ménopause n'a pas montré son efficacité dans la prévention des infections urinaires récidivantes.[10]

Innovations

Probiotiques

Les études de l'effet du traitement général et/ou local par des souches probiotiques de *Lactobacillus* ne sont pas encore suffisantes pour instituer systématiquement ce traitement dans le cadre d'une infection urinaire récidivante.

Bactéries de substitution

Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'interférence bactérienne en cas d'infection urinaire récidivante en introduisant des souches non pathogènes d'*E. coli* par voie orale, vésicale ou vaginale. Il reste à définir les modalités d'application de cette innovation, en particulier en présence de souches infectieuses résistantes aux antibiotiques.[11]

Vaccin

Une méta-analyse regroupant 5 études a montré en 2002 l'effet de l'Uro-Vaxom, extrait de 18 souches d'*E. coli,* dans la prévention des cystites récidivantes. Ce vaccin agit en stimulant la maturation des cellules dendritiques, cellules jouant un rôle clé dans la présentation de l'antigène au système immunitaire. Cette immunothérapie orale semble efficace, bien tolérée par les patientes et représente une alternative sérieuse à la prophylaxie antibiotique.

Une étude de phase II portant sur une immunothérapie vaginale à base d'extraits bactériens a montré l'efficacité du vaccin pour réduire des récurrences d'infection urinaire, en particulier chez les femmes âgées de 20 à 50 ans, sexuellement actives.[12]

Conclusion

L'infection urinaire récidivante de la femme est une entité nosologique peu explorée de façon globale en recherche clinique. Cette pathologie complexe nécessite une expertise multidisciplinaire afin de définir la meilleure attitude thérapeutique. L'identification et la prise en charge rapide de l'infection urinaire récidivante permettraient d'éviter le risque de sélection de bactéries multirésistantes. Les pistes d'innovations pourraient probablement améliorer cette prise en charge à moyen terme. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Infections urinaires récidivantes

Les infections urinaires récidivantes touchent principalement les femmes et constituent un enjeu de santé publique pour des raisons économiques et écologiques. Elles représentent 4 % des infections urinaires. Les facteurs de risque sont généraux (maladies sous-jacentes, sexualité, ménopause…) et locaux (prolapsus …). Leur prise en charge nécessite une expertise initiale médicale et chirurgicale (urologie, néphrologie, bactériologie, infectiologie) afin d'éliminer une cause réversible. En l'absence de celle-ci, une concertation multidisciplinaire doit définir les modalités thérapeutiques comportant les règles hygiénodiététiques, associées si besoin à la prise d'extraits de canneberge et/ou à une antibiothérapie préventive.

SUMMARY Recurrent urinary tract infection

Recurrent urinary tract infection involves mainly women and exhibits an ecological as well as economical risk. 4% of all urinary tract infection are recurrent and usually secondary to general or local abnormalities. A multidisciplinary medical and surgical team (urology, nephrology, bacteriology, infectious disease) best performs diagnosis and treatment as well as rules out reversible etiology. Treatment relies on behavioral changes before offering cranberry products and/or antibioprophylaxis if necessary.

RÉFÉRENCES

1. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique, Afssaps 2008. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-recos.pdf
2. **Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD.** Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol 2000;10:509-15.
3. **Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al.** A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. N Engl J Med 2000:343:992-7.
4. **Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, et al.** Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. Clin Infect Dis 1997:25:63-8.
5. **Stamm WE, Raz R.** Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. Clin Infect Dis 1999;28:723-5.
6. **Stauffer CM, Van der Weg B, Donadini R, Ramelli GP, Marchand S, Bianchetti MG.** Family history and behavioural abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. J Urol 2004;171:1663-5.
7. **Société de pathologie infectieuse de langue française.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Recommandations, SPILF 31, mai 2014. http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf
8. **Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C.** Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD0011209.
9. **Jepson RG, Craig JC.** Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2008;1:CD001321.
10. **Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW.** Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008;2:CD005131.
11. **Darouiche RO, Hull RA.** Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. Clin Infect Dis 2012;55:1400-7.
12. **Hopkins WJ, Elkahwaji J, Bejerle LM, Leverson GE, Uehling DT.** Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. J Urol 2007;177:1349-53.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Antibioprophylaxie des infections urinaires récidivantes (chez la femme non enceinte) : pour ou contre ?

Aurélie Renvoisé*, Corinne Isnard Bagnis, Alexandra Aubry***
* Service bactériologie-hygiène, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, AP-HP ; Sorbonne Universités, UPMC Paris-6, U1135, Center for Immunology and Microbial Infections, Team 13 ; INSERM, U1135, Center for Immunology and Microbial Infections, Team 13, 75013, Paris, France
** Département de néphrologie, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix et université Pierre et Marie Curie, 75013 Paris ; chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris-6, France.
aurelie.renvoise@gmail.com ; alexandra.aubry@upmc.fr

Une antibioprophylaxie pour qui ? Ne sera abordée ici que la question de l'antibioprophylaxie des infections urinaires récidivantes chez les femmes non enceintes.

Quand ?

Une cystite récidivante est définie en France par la survenue d'au moins 4 épisodes de cystite en 12 mois,[1] et chez les Anglo-Saxons par la survenue d'au moins 2 infections en 6 mois ou d'au moins 3 infections en 1 an.[2, 3]

Comment ?

Il existe diverses mesures préventives non antibiotiques qui doivent être instaurées en premier lieu (*v.* p. 969). Lorsque les mesures précédentes sont restées inefficaces, et dans certaines situations à définir au cas par cas, une antibioprophylaxie peut être mise en place.[1] Il existe divers schémas pour prévenir les infections urinaires récidivantes : l'antibioprophylaxie continue ; l'antibioprophylaxie ponctuelle post-coïtale ; et l'autotraitement intermittent, bien que ce dernier ne soit pas *stricto sensu* une antibioprophylaxie. L'antibioprophylaxie continue a fait la preuve de son efficacité, mais il faut prévenir la patiente du risque élevé de récidives à l'arrêt du traitement, d'effets indésirables rares mais graves et de la nécessité d'associer cette antibiothérapie aux mesures hygiéno-diététiques (*v.* p. 969).[1, 4] Cette stratégie est recommandée pour les infections urinaires très fréquentes (i.e. au moins 1 par mois) et/ou invalidantes.[1] La fréquence (quotidienne, 3 fois par semaine…)[5] et la durée du traitement restent controversées, mais la durée la plus souvent retrouvée dans la littérature est de 6 mois.[1,2,5] De plus, l'antibioprophylaxie doit être réévaluée au moins 2 fois par an.[1]

À la fin du traitement, si la fréquence des infections récidive à l'identique, une antibioprophylaxie peut être à nouveau prescrite pour une durée plus longue.

Une dose unique d'antibiotique avant et jusqu'à 2 heures après les rapports sexuels est une alternative efficace et acceptable chez les femmes dont la symptomatologie est liée aux rapports, mais chez lesquelles la miction post-coïtale est insuffisante.[1, 5] En fonction de la fréquence de l'activité sexuelle, cela peut en effet permettre la prescription de quantités plus faibles d'antibiotiques.

Enfin, pour des femmes fiables et observantes, lorsque les infections urinaires sont peu fréquentes (i.e. moins d'une par mois[1]) ou peu invalidantes, on peut proposer l'autodiagnostic et l'autotraitement par une antibiothérapie courte.[1, 5] Cela a l'avantage de minimiser l'exposition aux antibiotiques et d'améliorer la qualité de vie des patientes.[2] Le traitement est similaire à la prise en charge des cystites aiguës simples, à l'exception de la nitrofurantoïne qui ne doit pas être prescrite dans cette indication.[1] Cela n'est applicable que pour des femmes motivées et ayant un suivi médical rapproché. Il est essentiel de recommander une consultation médicale si les symptômes sont différents des épisodes précédents, et s'ils persistent sous traitement.[2]

Il n'y a pas, à ce jour, de médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché spécifique[1]. Aussi, le choix de l'antibiotique doit être guidé par l'histoire microbiologique de la patiente, par la tolérance à la molécule et par l'impact écologique en termes de sélection de germes résistants au sein de la flore de la patiente.[2] Il n'y a pas d'études démontrant la supériorité d'une classe antibiotique sur une autre, ni du rythme d'administration sur un autre.[2] Les médicaments ayant fait la preuve de leur efficacité et les plus utilisés dans la littérature (*v.* tableau) sont le trimétoprime-sulfaméthoxazole, qui est bien toléré et de faible coût, mais dont la résistance est de plus en plus répandue, et les nitrofurantoïnes, qui ont été largement utilisées, car elles ont l'avantage de peu sélectionner les germes résistants au sein de la flore digestive.[1] Les recommandations françaises de 2014 proposent le trimétoprime-sulfaméthoxazole ou le fosfomycine-trométamol pour la prophylaxie post-coïtale ou continue.[1] D'autres molécules ont fait la preuve de leur efficacité, mais ne doivent pas être utilisées dans cette indication, en dehors de cas particuliers ayant fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire, du fait du risque important de l'émergence de résistance : les fluoroquinolones (ofloxacine, norfloxacine, ciprofloxacine), les céphalosporines (céfaclor et céfalexine) et la fosfomycine trométamol.[1, 5]

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

TABLEAU

Médicaments et posologies décrits dans la littérature internationale pour l'antibioprophylaxie des infections urinaires récidivantes chez la femme non enceinte

	Antibioprophylaxie continue	Antibioprophylaxie post-coïtale (dose unique)
Nitrofurantoïne	De 50 à 100 mg/j	50 à 100 mg
⚠	Attention ! la survenue d'effets indésirables graves a entraîné en France une restriction d'utilisation des nitrofurantoïnes dans cette indication** (voir les restrictions d'utilisation de la nitrofurantoïne p. 965).	
Trimétoprime-sulfaméthoxazole	40 mg/200 mg/j ou tous les 3 jours	40 mg/200 mg ou 80 mg/400 mg
Trimétoprime-sulfaméthoxazole*	80 mg/400 mg/j	80 mg/400 mg, un comprimé dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (administration une fois par jour au maximum)
Trimétoprime	100 mg/j	
Norfloxacine	200 mg/j	200 mg
Ofloxacine	100 mg/j	100 mg
Ciprofloxacine	125 mg/j	125 mg
Céfalexine	125 à 250 mg/j	125 à 250 mg
Céfaclor	250 mg/j	
Fosfomycine trométamol*	3 g tous les 7 jours	3 g en prise unique dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (administration tous les 7 jours au maximum, en raison de l'effet prolongé de la prise unique)

D'après les réf. 1, 5 et 8.
* Posologies spécifiques aux recommandations françaises SPILF 2014.[1] ** D'après les réf. 1 et 6.

Quelle que soit la molécule, il ne faut pas débuter une prophylaxie avant d'avoir obtenu un examen cytobactériologique des urines (ECBU) négatif 1 à 2 semaines après le traitement d'une infection urinaire.[1, 5, 7]

Quelles limites ?

L'antibioprophylaxie a plusieurs inconvénients. Tout d'abord, elle entraîne la sélection de germes résistants au sein des flores microbiennes des patientes, particulièrement avec des molécules comme les fluoroquinolones. De plus, toute antibiothérapie expose au risque d'effets indésirables, comme les diarrhées à *Clostridium difficile*,[5] les troubles gastro-intestinaux (nausées…), les candidoses (en particulier vaginales), les rashs cutanés[4]…

Pour conclure

L'antibioprophylaxie doit être réservée aux patientes ayant des infections urinaires récidivantes chez lesquelles les autres mesures se sont révélées inefficaces. La prévalence croissante de la résistance bactérienne aux antibiotiques limite l'arsenal antibiotique, aussi le choix de la molécule devrait être fait après avis auprès d'une équipe spécialisée.[3] La prise en charge de ces patientes nécessite un suivi médical rapproché et une réévaluation régulière de la prescription.[1] •

A. Renvoisé et C. Isnard-Bagnis déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. A. Aubry déclare avoir été prise en charge à l'occasion d'un congrès par Pfizer (RICAI 2013).

RÉFÉRENCES

1. Caron F, Galperine T, Étienne M, et al. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. SPILF 2014. http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf
2. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. BMJ 2013;346:f3140.
3. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. Clin Infect Dis 2013;57:719-24.
4. Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD001209.
5. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2011;38:36-41.
6. Agence nationale de sécurité du médicament. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires. 2012. www.ansm.sante.fr (rubrique Lettres aux professionnels de santé).
7. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf
8. Hickling DR, Nitti VW. Management of recurrent urinary tract infections in healthy adult women. Rev Urol 2013;15:41-8.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Infections urinaires récidivantes : quand prescrire les explorations urodynamiques ?

Leonor Mazieres*, Corinne Isnard Bagnis,*****

* Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris-6, ER6 physiologie et physiopathologie de la motricité ; service de médecine physique et réadaptation, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, 75013 Paris, France.
** Service de néphrologie, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, 75013 Paris, France.
*** Chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris-6, France.
leonor.mazieres@upmc.fr

La miction normale est rapide (de 10 à 30 secondes), complète et volontaire. Ces caractéristiques contribuent à la défense de l'appareil urinaire contre l'infection. Ainsi, chez l'adulte, les dysfonctionnements de l'appareil vésico-sphinctérien reconnus comme facteurs favorisant l'infection urinaire sont principalement ceux de type obstructif, causant des résidus post-mictionnels notables et/ou des perturbations du débit mictionnel ;[1] mais l'incontinence, en rapport ou non avec l'obstruction, est aussi rapportée.[2] Ces dysfonctionnements peuvent être d'origine urologique organique, ou fonctionnelle, c'est-à-dire liés à une perturbation du contrôle neurogène. L'appareil vésico-sphinctérien se distingue en effet d'autres viscères en ce que son activité est étroitement soumise au contrôle volontaire : intégrées au niveau du cortex cérébral, la perception du besoin d'uriner, la décision délibérée d'uriner, ou celle de maintenir la continence, déterminent complètement l'activité des muscles lisses et striés de la vessie et de l'urètre, par la mise en jeu de telles ou telles commandes réflexes et descendantes. Ainsi, la miction normale, qui requiert une contraction massive du détrusor, l'ouverture du col vésical, et l'extinction complète de l'activité du sphincter strié urétral, ne peut s'effectuer que par la mise en jeu d'un réflexe – dit réflexe mictionnel – de circuit central long (spino-ponto-spinal), qui commande toutes ces actions, et qui doit être libéré par la décision volontaire d'uriner ; seule l'intégrité de ce réflexe, et sa libération complète lors de la miction, permettent une évacuation efficace et totale de la vessie. Le contrôle du sphincter strié urétral est aussi complexe : étroitement lié à celui de détrusor (l'inhibition du sphincter fait partie du réflexe mictionnel), mais aussi volontaire en propre, et enfin intégré dans divers réflexes de posture et de défense nociceptive.

De cette organisation – impliquant tous les étages du système nerveux, et dont la maturation prend plusieurs années – résulte une fragilité particulière du contrôle neurogène de l'appareil vésico-sphinctérien : une atteinte neurologique – à quelque étage qu'elle se situe, et y compris d'origine psychiatrique – mais aussi tout ce qui influence normalement le comportement, peuvent être à l'origine de troubles fonctionnels notables de cet appareil. Il en va, en partie, de même pour le fonctionnement de l'intestin terminal, souvent perturbé en même temps.[5]

L'urodynamique explore le fonctionnement vésico-sphinctérien, en s'appuyant sur la mesure de paramètres tels que le volume vésical, le débit mictionnel, et surtout l'enregistrement des pressions dans la vessie et l'urètre au cours du cycle continence-miction. Celui-ci objective, en temps réel, de façon continue, et avec une excellente résolution temporelle, la séquence des changements de pressions dans la vessie et l'urètre, qui sont encore le meilleur signal dont on dispose à ce jour pour apprécier l'activité des muscles vésicaux et urétraux. Les principales explorations se distinguent en invasives (*v.* tableau) et non invasives (débitmétrie), qui sont effectuées d'abord.

Débitmétrie répétée avec mesure du résidu post-mictionnel

Le patient est invité à uriner de sa façon habituelle dans un endroit permettant l'enregistrement du débit mictionnel durant toute la miction, et la mesure du volume uriné. Le résidu post-mictionnel est mesuré immédiatement après par échographie. Il est important de s'assurer que la miction est représentative des mictions habituelles du patient en l'interrogeant, et en répétant l'enregistrement sur au moins 3 mictions. Diminutions du débit, interruptions, signes de poussées abdominales, enfin présence d'un résidu post-mictionnel notable, sont des signes de syndrome obstructif. L'enregistrement électromyographique simultané, non invasif (électrodes de surface) de muscles périnéaux superficiels comme le sphincter anal, peut aider à détecter leur activité exagérée au cours de la miction, indice d'un mécanisme fonctionnel d'obstruction. La débitmétrie

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

TABLEAU

Déroulement des examens urodynamiques invasifs (durée moyenne de 30 à 60 minutes)

Urétro-cystomanométrie	Patient en position semi-assise, introduction dans la vessie par voie urétrale d'un cathéter muni de plusieurs voies destinées au remplissage vésical par du sérum physiologique (50 mL/min le plus souvent) et à la mesure des pressions dans la vessie et dans l'urètre - en particulier en regard du sphincter strié urétral. Sont également enregistrées : – la pression intrarectale, *via* un cathéter à ballonnet intrarectal, pour la détection des poussées abdominales et d'activités rectales réflexes liées à celles du détrusor ; – dans certains cas, l'activité électromyographique de muscles périnéaux tels que le sphincter strié urétral (à l'aiguille) ou le sphincter anal (électrodes de surface). Enregistrement continu durant la période de remplissage (phase de continence), avec interrogatoire sur les sensations vésicales perçues, et durant la miction quand elle est obtenue en fin de remplissage ; mesure du résidu post-mictionnel. Examen parfois complété par un « test à l'eau glacée ».
Enregistrement des courbes « pression-débit »	Au cours de la miction uniquement : enregistrement simultané du débit mictionnel (débitmétrie) et de la pression intravésicale, alors que la personne urine dans sa position (assise ou debout) habituelle pour la miction ; mesure par cathéter intravésical de la seule pression intravésicale ; ajout parfois de cathéter de pression rectale et d'électromyogramme du sphincter anal (détection de poussées abdominales et activités périnéales anormales). Mesure du résidu post-mictionnel ensuite.
Vidéo-urodynamique	Peu pratiquée, encore moins en France où les explorations séparées d'urodynamique et d'imagerie permictionnelle sont préférées.

est un examen non invasif qui joue un rôle essentiel dans la recherche de troubles de l'évacuation vésicale, et l'exploration peut parfois s'arrêter là s'il est normal.
Il n'a aucune contre-indication, mais il est nécessaire que le patient soit capable de se déplacer et de signaler son besoin d'uriner.

Explorations avec mesure des pressions intracavitaires

Elles impliquent un sondage urétral et sont donc invasives (*v.* tableau). La plus complète est l'urétro-cystomanométrie dont le principe est de reproduire un cycle continence-miction en remplissant la vessie, et d'enregistrer de façon continue les pressions dans la vessie et l'urètre (en particulier en regard du sphincter strié urétral) au cours de ce cycle.
Elle permet d'identifier des anomalies telles que :
– en phase de continence, des troubles de la sensibilité vésicale, des contractions anormales du détrusor, et une insuffisance, une hypertonie ou une hyperréflexie urétrale ;
– lors de la miction, l'absence de réflexe mictionnel, ou sa perturbation avec contraction exagérée du détrusor ;
ou une dyssynergie vésico-sphinctérienne neurologique, définie par la présence – hors de tout effort de retenue – d'une activité du sphincter strié urétral pendant la contraction du détrusor.

L'examen peut aussi comporter un « test à l'eau glacée » : l'emploi de liquide froid pour le remplissage vésical stimule un réflexe vésical (de contraction du détrusor) de niveau spinal, toujours inhibé chez l'adulte normal éveillé, et dont l'apparition est un signe d'anomalie neurologique du contrôle vésical.[3]
Les contre-indications à cet examen sont une anomalie de la filière urétrale augmentant les risques de blessure urétrale, la vulnérabilité particulière aux infections (diabète, immunodépression. notion de reflux, antécédents de prostatite), et bien sûr une infection urinaire contemporaine.

Objectifs du bilan urodynamique

L'objectif est de préciser le mécanisme des dysfonctionnements vésico-sphinctériens, et si possible leur cause (*v.* figure). Il repose sur un examen clinique approfondi qui permet de déterminer le choix et l'interprétation des explorations urodynamiques proprement dites.

Quels sont les résultats escomptés ?

Le premier est la mise en évidence, dans certains cas, d'une anomalie fonctionnelle pertinente, en particulier obstructive, soit de type neurologique (et parfois révélatrice de l'atteinte neurologique), soit de type *Dysfunctional Voiding*,[4] c'est-à-dire un trouble fonctionnel de l'évacuation sans atteinte neurologique caractérisée. Dans les deux cas on note, outre la présence, hors des épisodes infectieux, d'une symptomatologie mictionnelle (incontinence, impériosité, difficulté à uriner), l'importance de troubles

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

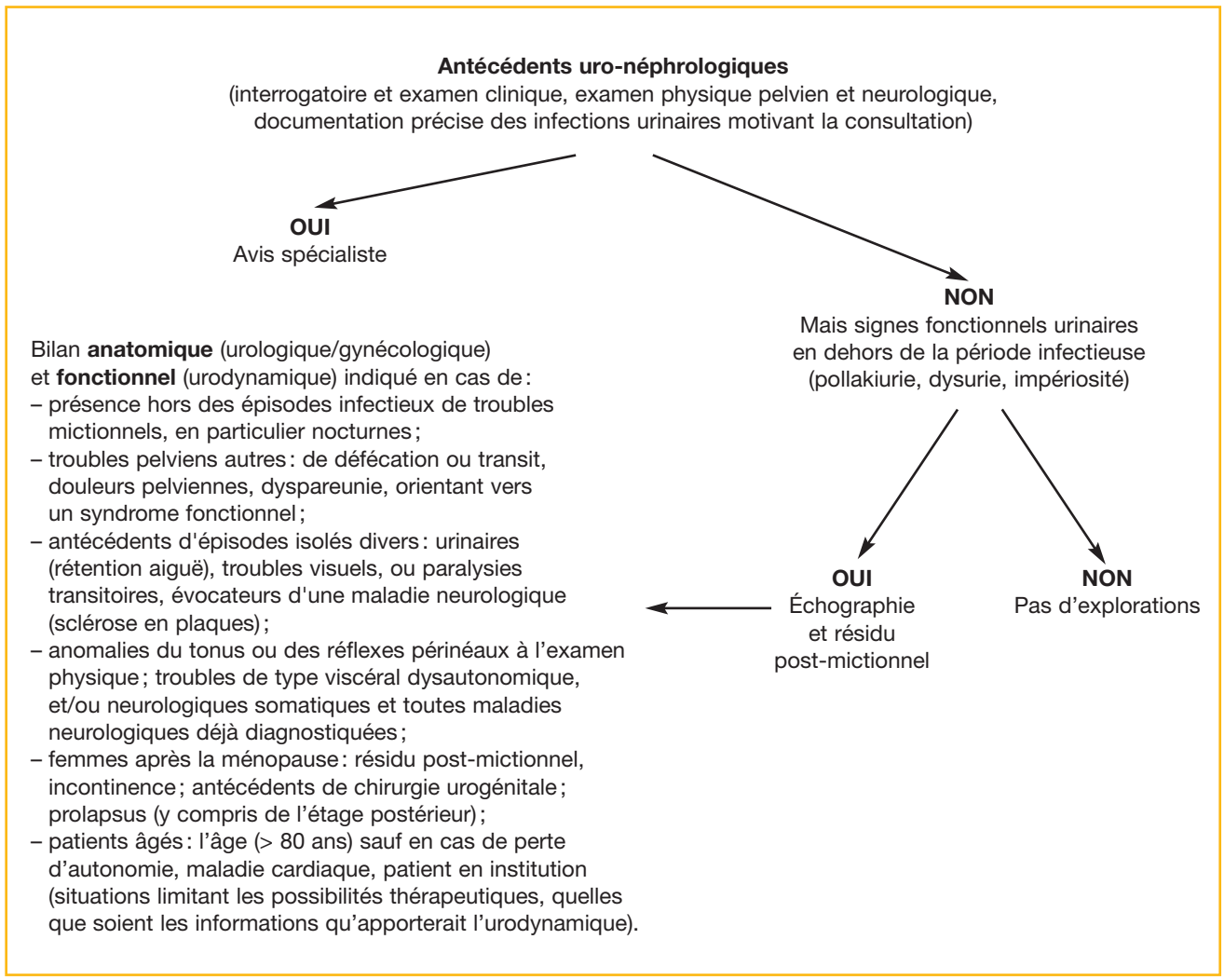

Antécédents uro-néphrologiques
(interrogatoire et examen clinique, examen physique pelvien et neurologique, documentation précise des infections urinaires motivant la consultation)
OUI
Avis spécialiste
NON
Mais signes fonctionnels urinaires en dehors de la période infectieuse (pollakiurie, dysurie, impériosité)
Bilan anatomique (urologique/gynécologique) et fonctionnel (urodynamique) indiqué en cas de :
– présence hors des épisodes infectieux de troubles mictionnels, en particulier nocturnes ;
– troubles pelviens autres : de défécation ou transit, douleurs pelviennes, dyspareunie, orientant vers un syndrome fonctionnel ;
– antécédents d'épisodes isolés divers : urinaires (rétention aiguë), troubles visuels, ou paralysies transitoires, évocateurs d'une maladie neurologique (sclérose en plaques) ;
– anomalies du tonus ou des réflexes périnéaux à l'examen physique ; troubles de type viscéral dysautonomique, et/ou neurologiques somatiques et toutes maladies neurologiques déjà diagnostiquées ;
– femmes après la ménopause : résidu post-mictionnel, incontinence ; antécédents de chirurgie urogénitale ; prolapsus (y compris de l'étage postérieur) ;
– patients âgés : l'âge (> 80 ans) sauf en cas de perte d'autonomie, maladie cardiaque, patient en institution (situations limitant les possibilités thérapeutiques, quelles que soient les informations qu'apporterait l'urodynamique).
OUI
Échographie et résidu post-mictionnel
NON
Pas d'explorations

FIGURE **Indications et contre-indications du bilan urodynamique.**

intestinaux qui lui sont très souvent associés,[5] et l'aggravent à leur tour. Le second est de contribuer à l'orientation thérapeutique : une prise en charge neurologique en cas de dyssynergie vraie ; une rééducation en cas de trouble fonctionnel de l'évacuation ; des médicaments modifiant l'activité du détrusor et des muscles de l'urètre, des autosondages.

Conclusion

Les explorations urodynamiques sont utiles chez une petite partie des patients ayant des infections urinaires à répétition. Malgré les progrès croissants des explorations non invasives, l'urodynamique reste indispensable pour caractériser certains troubles fonctionnels vésico-sphinctériens et orienter leur traitement en fonction des anomalies fonctionnelles observées. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Nicolle LE.** Complicated urinary tract infections in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005;16:349-60.
2. **Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE.** Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med 2005;142:20-7.
3. **Geirsson G, Lindström S, Fall M.** The bladder cooling reflex and the use of cooling as stimulus to the lower urinary tract. J Urol 1999;162:1890.
4. **Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G.** Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. Int J Gen Med 2011;4:333-43.
5. **Bannister JJ, Lawrence WT, Smith A, Thomas DG, Read NW.** Urological abnormalities in young women with severe constipation. Gut 1988;29:17-20.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Cystite récidivante : quand adresser à l'urologue ?

Sarah Drouin*, Claire Billault*, Corinne Isnard Bagnis**
* Service d'urologie, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, 75013 Paris, France.
** Service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, 75013 Paris ; chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris 6, France.
sarah.drouin@psl.aphp.fr

La cystite récidivante est définie par au moins 4 épisodes de cystite aiguë par an. Pathologie fréquente, elle est particulièrement invalidante pour les patientes mais est le plus souvent prise en charge médicalement et avec des règles hygiéno-diététiques, et ce de manière efficace.
Les examens spécialisés urologiques (cystoscopie, cystographie, urographie intraveineuse,…) ne sont pas recommandés en routine.[1]
Toutefois, l'Association française d'urologie recommande de demander un catalogue mictionnel et de réaliser une débit-métrie avec mesure du résidu post-mictionnel (habituellement demandés par l'urologue mais pouvant être réalisés par un radiologue) lors du bilan de première intention des cystites récidivantes.[1]
Le catalogue mictionnel, qui consiste à demander au patient de noter sur une période de 3 jours minimum l'intégralité de ses mictions avec les volumes (mesurés dans un verre doseur) et les événements intercurrents pouvant survenir (besoin urgent, fuites…), est en effet le seul moyen fiable d'obtenir facilement une analyse de la diurèse et de ses habitudes mictionnelles. La débitmétrie qui permet de dépister facilement une dysurie et un résidu post-mictionnel nécessitent une prise en charge spécialisée (*v.* p. 974).[2]
Outre ces examens, que l'on peut considérer de première intention dans le bilan des cystites récidivantes avérées, il faut être sensibilisé à dépister à l'interrogatoire et à l'examen clinique certains éléments devant faire évoquer une pathologie sous-jacente. Ainsi, l'existence d'éléments résumés dans le tableau ci-contre doit faire orienter la patiente vers un urologue pour des explorations spécialisées.[3, 4]
Les pathologies sous-jacentes peuvent être de deux types : anomalie anatomique et dysfonctionnement vésico-sphinctérien.

TABLEAU **Éléments d'interrogatoire devant amener à consulter un urologue**

- Antécédents de chirurgie pelvienne
- Hématurie persistante après traitement de l'infection
- Antécédent de lithiase urinaire
- Dysurie, sensation de mauvaise vidange vésicale
- Antécédent de tumeur abdomino-périnéale
- Diabète
- Pneumaturie, fécalurie
- Pyélonéphrites récidivantes

Rechercher une anomalie anatomique

Ces anomalies peuvent être évoquées à l'interrogatoire (*v.* tableau), et confirmées par un examen clinique approfondi et si nécessaire une cystoscopie. Elles regroupent les sténoses de l'urètre, les brides hyménéales, les fistules urinaires, les prolapsus importants de la vessie, du rectum ou de l'utérus. On peut aussi placer ici les corps étrangers intravésicaux (tumeur, calcul ou matériel postopératoire [fil, prothèse]).
Le traitement des cystites récidivantes passe alors par la correction de l'anomalie anatomique et est le plus souvent chirurgical.

Suspecter un dysfonctionnement vésico-sphinctérien

Ce dysfonctionnement regroupe diverses pathologies :
– d'une part, l'immaturité vésicale ou le mauvais apprentissage de la vidange vésicale. Il s'agit d'un dysfonctionnement de la vidange vésicale acquis à force de « se retenir » (toilettes publiques, peur de s'asseoir sur la cuvette,…) créant à terme des vessies rétentionnistes propices au développement d'infections. Le principal axe du traitement est la rééducation *(biofeedback)* et le réapprentissage de la vidange vésicale ;
– d'autre part, les pathologies iatrogènes postopératoires. En cas d'antécédents de chirurgie pelvienne ou de l'incontinence, on doit chercher l'érosion du matériel ou une rétention chronique liée à du matériel « trop serré » ou implanté sur une vessie au préalable rétentionniste ;
– enfin, les principales causes de dysfonctionnement vésico-sphinctérien sont les pathologies neurologiques centrales (accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson, tumeur, sclérose en plaques) ou périphériques (neuropathies, diabète). Lorsqu'une maladie chronique est trouvée à l'interrogatoire ou que l'examen clinique oriente vers une pathologie neurologique, le traitement des infections urinaires passe par la prise en charge de la pathologie neurologique. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, et al.** et le CIAFU. Cystites aiguës. Prog Urol 2008;18:S9-S13.
2. **Haab F, Amarenco G, Coloby P, et al.** Terminologie des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire : adaptation française de la terminologie de l'International Continence Society. Prog Urol 2004;14:1103-11.
3. **Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al.** ; members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on urological infections. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010. ISBN 978-90-79754-70-0.
4. **Dason S, Dason JT, Kapoor A.** Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. Can Urol Assoc J 2011;5:316-22.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Infections urinaires récidivantes et risque de lithiase rénale

Chems Gharbi*, Isabelle Tostivint*, Corinne Isnard Bagnis*
* Service de néphrologie, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, 75013 Paris ; chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris-6, France.
chems.gharbi@psl.aphp.fr

L'infection urinaire récidivante est un facteur de risque de lithogenèse responsable d'une entité particulière de calculs appelée les lithiases d'infection. Même si leur fréquence a considérablement diminué et représente moins de 10 % de l'ensemble des calculs urinaires,[1] il s'agit d'épisodes cliniques graves du fait de la morbi-mortalité qu'ils engendrent ainsi que du risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique s'ils sont mal ou insuffisamment traités. Plusieurs facteurs favorisants sont impliqués dans ce type de lithiase et doivent être systématiquement recherchés afin de prévenir les récidives. Le traitement est médico-chirurgical ; l'objectif principal étant l'éradication aussi bien du calcul que de l'infection.

Composition des calculs d'infection

Les calculs d'infection se composent principalement de phosphate ammoniaco-magnésien ou struvite, associé ou non à de la carbapatite à des degrés variables. La présence de ce type de composants (struvite ou carbapatite) signe une infection à germes uréasiques notamment par *Proteus, Providencia, Klebsiella, Staphylococcus aureus, S. epidermidis, S. hæmolyticus, Corynebacterium* D2, *Ureaplasma urealyticum* et *Pseudomonas*.[2]

Mécanisme d'action des germes uréasiques

La principale condition physico-chimique à la formation de ces calculs est l'alcalinité du pH sous l'action de l'uréase bactérienne (*v.* figure). En effet, l'uréase facilite l'hydrolyse de l'urée en ammoniaque et en acide carbonique (CO_2). L'ammoniaque, en captant les ions H^+, se transforme en ammonium (NH_{4+}) et augmente ainsi le pH urinaire. L'élévation du pH au-delà de 7,5 favorise la précipitation des phosphates trivalents avec l'ammonium sous forme de phosphate ammoniaco-magnésien (struvite) et l'oxydation du CO_2 en carbonate (CO_3), puis sa précipitation sous forme de carbonate-apatite (carbapatite). Un taux de carbonatation supérieur à 15 % signe la présence d'un calcul à germe uréasique.[3]
Ainsi, tout pH alcalin doit faire suspecter la présence d'un germe uréasique et nécessite la réalisation d'un examen cytobactériologique des urines.
D'autres germes non uréolytiques, tel qu'*Escherichia coli*, sont impliqués dans les calculs d'infection ; le mécanisme d'action est différent et passe principalement par l'altération de l'urothélium entraînant une réaction inflammatoire qui est le site d'adhérence du germe.

TABLEAU

Facteurs favorisants des lithiases d'infection

Anomalies urologiques	Présence de struvite dans les calculs
Dérivation urinaire de Bricker	100 %
Vessie neurologique	70 %
Méga-uretère	30 %
Diverticule caliciel	13 %
Bifidité/duplicité urétérale	10 %
Hypertrophie bénigne de la prostate	10 %
Kystes rénaux	9 %
Syndrome de la jonction pyélo-urétérale	8 %
Rein en « fer à cheval »	5 %
Polykystose rénale	2 %
Maladie de Cacchi-Ricci	2 %

Facteurs favorisants à rechercher devant toute lithiase d'infection

Les calculs d'infection sont plus fréquents chez la femme et aux âges extrêmes.[4]
Des anomalies anatomiques ou fonctionnelles doivent être systématiquement recherchées car elles sont à l'origine de la stase urinaire et donc source d'infection. Ces anomalies (voir tableau ci-contre), favorisent la nucléation et constituent le site d'ancrage de ces bactéries.[4]

Diagnostic clinique et radiologique

La symptomatologie clinique est variable, allant de la simple colique néphrétique à la pyélonéphrite obstructive évoluant dans un contexte septique.
Le calcul d'infection peut rester longtemps asymptomatique et augmenter rapidement de volume ; c'est le cas des calculs coralliformes qui peuvent se révéler par de simples lombalgies associées à une leucocyturie ou une bactériurie persistante.
Cependant, si les calculs coralliformes (calculs de struvite) sont dans 75 % des cas

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

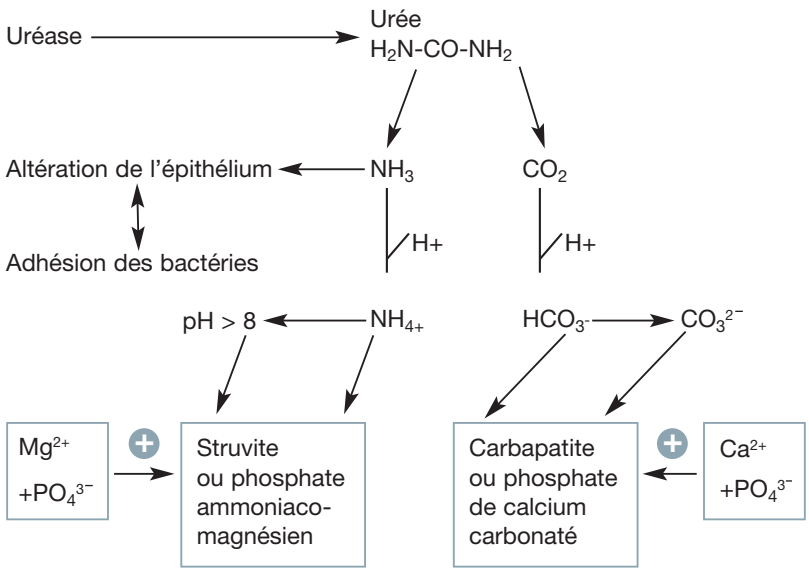


FIGURE **Mécanisme de la lithogenèse au cours des infections à germes uréasiques.**

en rapport avec des calculs d'infection, ils peuvent également être constitués de cystine ou d'acide urique.

L'imagerie montre habituellement un calcul radio-opaque à la radiographie de l'abdomen sans préparation. Un aspect ramifié est encore plus suggestif d'un calcul d'infection.

La tomodensitométrie rénale basse dose sans injection permet de caractériser le calcul en précisant sa taille, sa topographie, ses rapports avec le parenchyme rénal et de mesurer sa densité en unités Hounsfield qui ne dépasse pas habituellement 1 000 UH.[5]

Le diagnostic des calculs d'infection repose également sur les résultats des examens biologiques qui mettent en évidence des anomalies fortement évocatrices dans un contexte de lithogenèse :

– la mise en évidence d'un germe uréasique qui, associé à une leucocyturie même inférieure à 10^5/mL, a toute sa valeur diagnostique ;

– un pH alcalin supérieur à 7,5 signe la présence d'une infection urinaire à germes uréasiques ;

– la présence de cristaux de struvite, de carbapatite, de phosphate amorphe de calcium carbonaté à la cristallurie (rarement réalisée).

L'analyse du calcul reste l'élément fondamental pour le diagnostic des lithiases d'infection. Le résultat permet en effet de confirmer l'origine infectieuse en présence de struvite (même en quantité faible) et d'un taux de carbonatation des phosphates supérieur à 15 %.

Prise en charge thérapeutique

Le traitement des calculs d'infection est médico-chirurgical ; l'objectif est l'éradication complète du calcul et de l'infection afin d'éviter les récidives sur calculs résiduels.

Le traitement chirurgical recommandé en 1re intention est la néphrolithotomie percutanée qui permet d'extraire le calcul en totalité. Celle-ci est envisagée habituellement pour les calculs de volume supérieur à 500 mm^3. D'autres modalités thérapeutiques peuvent être envisagées pour les calculs de faible volume telles que la lithotripsie extracorporelle ou l'urétrocystoscopie souple.

Dans tous les cas, une antibiothérapie adaptée à la sensibilité de la bactérie en cause doit être démarrée au préalable 5 jours avant tout geste opératoire rénal et maintenue au minimum 2 semaines après tout geste urologique.[6] Il convient également de corriger les anomalies anatomiques qui entretiennent ces infections et de proposer des mesures préventives visant à acidifier les urines.

Conclusion

Les calculs d'infection sont des entités particulières favorisées par les infections urinaires à germes uréasiques. Leur diagnostic est biologique et repose sur certaines anomalies du bilan urinaire telles que l'alcalinité du pH ou une leucocyturie récidivante dans un contexte de lithogenèse active. Le traitement est médico-chirurgical, ce qui permet de prévenir les calculs résiduels source d'auto-entretien des infections et d'insuffisance rénale chronique. •

C. Gharbi, C. Isnard Bagnis et I. Tostivint déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Bichler KH, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. Int J Antimicrob Agents 2002;19:488-98.
2. Rivadeneyra MA, Gutierrez-Calderon A, Rivadeneyra AM, Ramos-Cormenzana A. A study of struvite precipitation and urease activity in bacteria isolated from patients with urinary infections and their possible involvement in the formation of renal calculi. Urol Int 1999;63:188-92.
3. Michel Daudon, Olivier Traxer, Paul Jungers. Lithiase urinaire (2e éd.). Paris : Médecine Sciences Publications/Lavoisier, 2012.
4. Rieu P. Lithiases d'infection. Ann Urol 2005;39:16-29.
5. Hubert J, Decotes JL, Belin M.F. Imagerie et lithiase urinaire. Prog Urol 2003;13:993-1021.
6. Mariappan P, Smith G, Moussa SA, Tolley DA. One week of ciprofloxacin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. Br J Urol Int 2006;98:1075-9.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

PLUS FRÉQUENTES ET AUX CONSÉQUENCES PLUS GRAVES

Particularités des infections urinaires chez les sujets diabétiques

Jérôme Tourret*, Corinne Isnard Bagnis#, Erick Denamur**
* Département d'urologie, néphrologie et transplantation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière et université Pierre et Marie-Curie, 75013 Paris ; #chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris 6, France.
** IAME, UMR 1137, Inserm, 75018 Paris ; université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France.
jerome.tourret@psl.aphp.fr

Épidémiologie clinique

Le diabète est un des facteurs de risque de développer une infection urinaire, tout comme l'âge, le sexe féminin, l'immunodépression, l'obstruction sur les voies urinaires, l'incontinence urinaire et un antécédent d'infection urinaire. Toutes les formes d'infection urinaire sont plus fréquentes en cas de diabète. Dans une grande étude canadienne,[1] la cystite était la deuxième infection la plus courante chez les personnes diabétiques après les infections des voies aériennes supérieures. L'incidence était très élevée, de l'ordre de 5 pour 100 patients-années, avec un risque relatif de 1,4 par rapport aux personnes non diabétiques ($p < 0,0001$). Les pyélonéphrites arrivaient en 12e position avec une incidence 10 fois moindre (0,5 pour 100 patients-années) mais un risque relatif de presque 2 par rapport à la population non diabétique. Chez les femmes diabétiques ménopausées, le risque de développer une infection urinaire augmente à 2,2. Le risque relatif de développer une infection urinaire asymptomatique est encore plus élevé, entre 3 et 4.[2] Enfin, dans une étude espagnole, les admissions à l'hôpital pour une bactériémie à point de départ urinaire étaient 4 fois plus fréquentes chez les patients diabétiques, 3 fois plus souvent dans un contexte communautaire, et évoluaient plus souvent vers le choc septique.[3] Si la mortalité à l'hôpital ne différait pas entre les deux groupes (diabétiques et non-diabétiques), la mortalité infectieuse extrahospitalière était augmentée de 40 % chez les patients diabétiques.[2,3]

En cas de diabète, 50 % des infections urinaires fébriles surviennent chez des hommes contre un tiers d'hommes seulement dans les infections urinaires chez les personnes non diabétiques.[4] Le diabète modifie peu le tableau clinique des infections urinaires fébriles communautaires ; les signes les plus fréquents sont la dysurie et les frissons associés à une fièvre évoluant depuis 36 heures en moyenne au moment de la prise en charge. En revanche, il semble que les signes de localisation (douleur lombaire en cas de pyélonéphrite ou douleur au toucher rectal en cas de prostatite) soient moins fréquents que chez les patients non diabétiques (de l'ordre de 40 %, contre 70 % des patients sans diabète). La leucocyturie et la protéine C-réactive moyennes sont aussi comparables entre les deux populations. Après le début de l'antibiothérapie, la durée des signes urinaires, de la fièvre et des signes de localisation est de 1,5 jour en moyenne dans les deux populations. Les études sur la durée d'hospitalisation sont discordantes, certaines rapportant un séjour hospitalier plus prolongé chez les diabétiques et d'autres non.

Explication physiopathologique

Versant de l'hôte

Le contrôle glycémique semble un facteur déterminant de la sévérité de l'infection urinaire chez les personnes diabétiques. En cas d'infection urinaire à *Escherichia coli* chez un diabétique, une augmentation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est associée à une augmentation du risque de développer une septicémie à point de départ urinaire (*odds ratio* : 1,3 par point supplémentaire d'HbA1c, intervalle de confiance à 95 % : 1,1-1,6 ; $p = 0,0059$) par rapport à une forme moins sévère d'infection urinaire (colonisation urinaire ou infection urinaire sans bactériémie).[5]

L'urine constitue un milieu de croissance peu favorable à la croissance bactérienne, et il n'est pas surprenant que l'adjonction de glucose dans l'urine améliore cette croissance. On peut donc envisager que la glycosurie soit une des raisons expliquant la plus forte incidence des infections urinaires chez les diabétiques. Cela serait cohérent également avec le fait que le mauvais contrôle diabétique est un facteur de risque ; plus le diabète est déséquilibré et plus la glycosurie est importante. Cependant, cela n'a jamais pu être confirmé dans des études de cohortes. Le lien entre glycosurie et infection urinaire prend toute son importance avec l'arrivée sur le marché d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux inhibant le co-transporteur urinaire sodium-glucose. Cette classe agit en favorisant l'équilibre glycémique en induisant une fuite urinaire du glucose. Une méta-analyse récente sur la sécurité d'emploi de la dapaglifozine (une molécule de cette classe) ne montre pas d'augmentation du risque d'infection urinaire chez les patients traités, ce qui augmente encore la confusion quant au rôle exact de la glycosurie sur l'incidence des infections urinaires chez les personnes diabétiques.

L'immunité innée joue un rôle dans le contrôle de l'invasion bactérienne de l'arbre urinaire. Des polynucléaires neutrophiles ont été isolés de patientes

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

diabétiques avec bactériurie asymptomatique, de patientes diabétiques sans bactériurie et de patientes contrôles sans diabète. Les tests *in vitro* effectués sur ces trois populations de polynucléaires neutrophiles étaient comparables. En revanche, les fonctions monocytaires semblent altérées chez les patientes diabétiques. En effet, la concentration urinaire en interleukines 6 (IL-6) et 8 et la leucocyturie ont été décrites comme moins élevées chez les patientes ayant une bactériurie asymptomatique et un diabète que chez les patientes ayant une bactériurie asymptomatique sans diabète. De plus, après stimulation par du lipopolysaccharide bactérien, les monocytes isolés du sang de patientes diabétiques sécrétaient moins d'IL-6 et de *Tumour Necrosis Factor alpha* que ceux isolés de patientes non diabétiques. Il existe donc bien un certain degré d'immunosuppression chez les diabétiques.

Il a été montré que les souches d'*E. coli* présentant des *fimbriæ* de type 1 adhèrent mieux *in vitro* aux cellules uro-épithéliales isolées de patientes diabétiques qu'aux cellules épithéliales isolées de patientes non diabétiques. Comme le point d'ancrage des *fimbriæ* de type 1 est une glycoprotéine, l'hypothèse a été émise que le diabète modifierait cette glycoprotéine et rendrait l'accrochage des *fimbriæ* plus efficace. En revanche, la protéine de Tamm-Horsfall (dont on connaît les propriétés antimicrobiennes probablement en adsorbant les bactéries) ne modifie pas l'adhérence des *E. coli*, qu'elle ait été isolée de patientes diabétiques ou de patientes non diabétiques.

Enfin, un dysfonctionnement neurovésical a été évoqué pour expliquer la plus grande susceptibilité des patients diabétiques vis-à-vis des infections urinaires. Cependant, la plupart des résultats ont été obtenus dans des modèles animaux et les vérifications chez les humains sont souvent difficiles ou discordantes.[6] Un déficit neurologique affectant les fibres viscérales afférentes de la vessie a été noté chez les patients diabétiques. Celui-ci pourrait faire suite à une démyélinisation segmentaire du fait d'anomalies métaboliques au sein des cellules de Schwann. Les anomalies métaboliques mettraient en cause le facteur de croissance nerveux, le *Nerve Growth Factor,* et seraient dues à un ensemble de produits glycosylés particulièrement abondants en cas de diabète, les *Advanced Glycation End-Products*. Le fonctionnement du détrusor est aussi probablement anormal en cas de diabète, soit hypercontractile (participant aux impériosités et à l'incontinence urinaire), soit au contraire hypocontractile au stade de la distension vésicale (participant à la rétention urinaire chronique). Enfin, l'urothélium de rats diabétiques est deux fois plus épais que la normale. Si l'on considère l'importance de l'urothélium dans la sécrétion de neurotransmetteurs et de petites molécules, ce fait pourrait participer aux anomalies neurophysiologiques constatées chez les patients diabétiques et à l'affinité particulière de certains *E. coli* pour l'urothélium diabétique (*v. supra*).

Versant de la bactérie

E. coli est le pathogène le plus fréquemment retrouvé dans les infections urinaires des sujets diabétiques comme dans les infections urinaires des sujets non diabétiques, suivi dans un ordre différent selon les études de *Proteus mirabilis, Pseudomonas æruginosa, Enterococcus sp, Klebsiella pneumoniæ* et de *Staphylococcus aureus*. Même si *E. coli* est le germe le plus fréquemment isolé des infections urinaires des patients diabétiques, il semblerait que les infections urinaires causées par d'autres germes qu'*E. coli* soient un peu plus fréquentes chez les personnes diabétiques que chez les non diabétiques. Le taux de résistance aux antibiotiques est généralement assez élevé pour tous ces germes. On note par exemple des taux de résistance des *E. coli* isolés de patients diabétiques à l'ampicilline, la ciprofloxacine et le cotrimoxazole de l'ordre de 60 %, 30 % et 30 % respectivement, et de 40 % pour la résistance des *K. pneumoniæ* au co-amoxiclav. Aucun de ces taux de résistance n'est statistiquement différent entre les isolats provenant de patients diabétiques ou non diabétiques. Le taux de résistance à trois antibiotiques ou plus est de l'ordre de 40 %, 65 % et 30 % pour les *E. coli*, les *K. pneumoniæ* et les *S. aureus* respectivement, que les isolats proviennent de patients diabétiques ou non.

S'il n'y a pas de profils de résistance différents entre les souches des patients diabétiques et celles des patients non diabétiques, il semble que les souches les plus virulentes d'*E. coli* isolées de patients diabétiques soient souvent les moins résistantes. Dans une étude, parmi les patients diabétiques, les souches isolées de septicémies étaient moins fréquemment résistantes aux céphalosporines de 2e et de 3e génération que les souches responsables de colonisation urinaire. Dans une autre étude, les souches résistantes à la ciprofloxacine contenaient en moyenne moins de facteurs de virulence que les souches sensibles à la ciprofloxacine. Cette dichotomie entre résistance et virulence au sein de l'espèce *E. coli* est une notion classiquement trouvée dans les infections extra-intestinales. Elle est cependant remise en cause par l'émergence de certaines souches à la fois hautement virulentes et exprimant des bêtalactamases à spectre étendu ou encore des souches résistantes au cotrimoxazole responsables d'épidémies de cystites communautaires et de septicémies.

Quelques formes cliniques d'importance particulière

Bactériuries asymptomatiques

La définition la plus courante de la bactériurie asymptomatique (ou colonisation urinaire) est la présence d'un germe en quantité significative dans les urines (10^5 CFU/mL pour *E. coli*), en l'absence de signe clinique d'infection urinaire. Certains auteurs considèrent en plus que deux examens cytobactériologiques des urines montrant le même micro-organisme sont nécessaires pour affirmer le diagnostic. Les bactériuries asymptomatiques sont très fréquentes chez les diabétiques avec une prévalence de l'ordre

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

de 20 % chez les femmes et 5 % chez les homme[7] et sont 3 fois plus fréquentes chez les diabétiques que chez les non diabétiques (hommes et femmes). Elles sont un facteur majeur de risque d'infection urinaire symptomatique chez les patients atteints de diabète de type 2. Selon les études, 30 à 65 % des patients ayant un diabète et une bactériurie asymptomatique développeront une infection urinaire symptomatique dans l'année (risque d'infection urinaire symptomatique multiplié par 5 environ dans l'année qui suit le diagnostic),[7] bien que les germes responsables de l'infection urinaire asymptomatique ne soient pas les mêmes que ceux trouvés au moment des épisodes symptomatiques. Les facteurs de risque de bactériurie asymptomatique chez les patientes diabétiques sont les rapports sexuels (un rapport sexuel dans la semaine précédant l'infection urinaire est très fréquemment retrouvé chez les personnes ayant un diabète de type 1) et la gravité du diabète (explorée par des paramètres tels que le mauvais contrôle et l'ancienneté du diabète, la présence de complications diabétiques, en particulier l'existence d'une protéinurie, ou le recours à l'insuline). Les bactériuries asymptomatiques n'ont pas d'incidence sur la fonction rénale.

Dans un essai randomisé ouvert, les auteurs ont inclus 70 femmes diabétiques avec une bactériurie asymptomatique :[8] les patientes étaient soit traitées systématiquement, soit uniquement en cas d'apparition de symptômes. Deux tiers des patientes du second groupe ont développé des symptômes durant l'étude et ont finalement été traitées. Le traitement systématique permettait de réduire le temps passé avec des urines infectées. En revanche, la majorité des patientes traitées systématiquement (75 %) et des patientes traitées pour symptômes (64 %, différence non significative) ont eu un nouvel épisode de colonisation après l'arrêt du traitement. De façon intéressante, deux tiers des récurrences des patientes traitées systématiquement et 40 % des récurrences des patientes traitées pour symptômes (différence non significative) étaient dues à des souches différentes. Il semble donc que la colonisation urinaire ne soit pas due à la persistance d'un clone particulier (dans les cellules épithéliales pavimenteuses de la paroi vésicale, comme cela a été suggéré, ou dans le tractus digestif) mais à une situation physiopathologique particulière favorisant les ensemencements vésicaux itératifs. D'ailleurs, les souches isolées de bactériurie asymptomatique ne montrent pas de facteur de virulence particulier. L'analyse du contenu en facteur de virulence montre qu'elles sont plus proches des souches commensales que des souches uropathogènes. Les facteurs de risque de développer une infection urinaire symptomatique en cas de bactériurie asymptomatique sont l'incontinence urinaire, un antécédent de traitement antibiotique et les complications de macro-angiopathie chez les femmes, l'incontinence, l'obésité et l'adénome prostatique chez les hommes.

Pyélonéphrite aiguë emphysémateuse

Cette forme rare mais très grave de pyélonéphrite aiguë est caractérisée par une destruction d'une partie du parenchyme rénal (pyonéphrose, fonte purulente ou nécrose infectieuse). Le qualificatif « emphysémateux » fait référence à la présence de bulles d'air au sein du parenchyme rénal. Historiquement, il s'agissait d'une constatation peropératoire ou anatomopathologique. Aujourd'hui, l'examen de référence est la tomodensitométrie qui permet de caractériser les lésions rénales. Bien que cette complication ait été décrite chez des patients immunodéprimés ou en cas d'obstruction urétérale, les patients diabétiques ont un *odds ratio* de 5 par rapport aux patients non diabétiques.[9] Les plus grandes séries font état d'une dizaine de cas et proviennent souvent de pays à moindres ressources économiques. Le tableau clinique n'est pas différent d'une pyélonéphrite habituelle. Seule la tomodensitométrie permet de faire le diagnostic par la visualisation de bulles d'air dans le rein et un processus infectieux envahissant parfois les organes de voisinage tels que le psoas ou le foie. Il ne s'agit pas d'une complication en rapport avec un germe particulier. Les études microbiologiques montrent en premier lieu *E. coli*, suivi de *Klebsiella, Citrobacter, Proteus* et *Enterococcus*. Le traitement n'est pas standardisé : certains prônent la néphrectomie immédiate alors que d'autres proposent un traitement conservateur en première intention avec une chirurgie secondaire uniquement si le sepsis n'est pas contrôlé. Dans tous les cas, le pronostic est mauvais, avec une mortalité d'environ 50 %.

Conclusion

Bien que les infections urinaires soient plus fréquentes chez les patients diabétiques que dans la population générale, les raisons sont plus souvent suspectées que réellement identifiées. Aucune spécificité, y compris moléculaire, n'a été mise en évidence sur les germes en cause. Il n'y a pas de recommandation particulière pour le traitement des infections urinaires de ces patients. Bien que certaines études laissent envisager une évolution plus fréquemment compliquée en cas de diabète, d'autres contredisent ce point de sorte que la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française a retiré le diabète comme critère permettant de qualifier une infection urinaire de compliquée dans sa très récente mise au point[10]. L'hémoglobine glyquée est le seul facteur de risque de complication clairement identifié en cas d'infection urinaire chez les patients diabétiques. Une meilleure caractérisation clinico-biologique associée aux plus mauvais pronostics permettrait sans doute d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement d'emblée plus intensif. Enfin, les infections urinaires asymptomatiques sont particulièrement fréquentes chez les diabétiques. Elles ne doivent pas être traitées mais sont une claire indication d'une plus grande susceptibilité vis-à-vis des infections urinaires symptomatiques. •

C. Isnard Bagnis, E. Denamur et J. Tourret déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

RÉSUMÉ Particularités des infections urinaires chez les sujets diabétiques

Les infections urinaires sont plus fréquentes chez les patients diabétiques que dans la population générale, avec un risque relatif variant de 1,5 à 4 selon le type d'infection. Les facteurs pour expliquer cette susceptibilité particulière ne sont pas clairement établis ; ont été évoqués la glycosurie qui favoriserait la prolifération bactérienne dans les urines, un certain degré d'immunodépression, la modification de l'urothélium qui serait plus sensible à l'adhérence bactérienne et le dysfonctionnement vésical chronique d'origine neurologique. Cependant, le tableau clinique, l'épidémiologie bactérienne et le traitement des infections urinaires des patients diabétiques sont les mêmes que dans la population générale et le diabète a récemment été retiré des critères permettant de qualifier une infection urinaire de compliquée. La bactériurie asymptomatique est un événement particulièrement fréquent chez les diabétiques et mérite d'être recherchée régulièrement car elle constitue un risque élevé de développer une infection urinaire asymptomatique par la suite.

SUMMARY Urinary tract infections in diabetic patients

Urinary tract infections occur more frequently in diabetic patients than in the general population, with a relative risk ranging from 1.5 to 4, depending on the type of infection. The reasons underlying this higher susceptibility have not been established with certainty; urine glucose excression (which could facilitate bacterial urinary proliferation), immunodeficiency, a modified urothelium (resulting in a higher bacterial adhesion), and chronic neurologic bladder dysfunction have been advocated. Clinical presentation, bacterial epidemiology, and treatment of urinary tract infections in diabetic patients are similar to that of the general population. Accordingly, diabetes mellitus has recently been withdrawn from the list of criteria which define an urinary tract infection as complicated. Asymptomatic bacteriuria is particularly frequent in diabetic patients and should be checked routinely as it constitutes an important risk for subsequent symptomatic infection.

RÉFÉRENCES

1. **Shah BR, Hux JE.** Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. Diabetes Care 2003;26:510-3.
2. **Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al.** Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Infect Dis 2005;41:281-8.
3. **Carton JA, Maradona JA, Nuno FJ, Fernandez-Alvarez R, Perez-Gonzalez F, Asensi V.** Diabetes mellitus and bacteraemia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. Eur J Med 1992;1:281-7.
4. **van der Starre WE, Borgdorff H, Vollaard AM, et al.** Diabetes and the course of febrile urinary tract infection. Diabetes Care 2013;36:e193-4.
5. **Wang MC, Tseng CC, Wu AB, et al.** Bacterial characteristics and glycemic control in diabetic patients with Escherichia coli urinary tract infection. J Microbiol Immunol Infect 2013;46:24-9.
6. **Hill SR, Fayyad AM, Jones GR.** Diabetes mellitus and female lower urinary tract symptoms: a review. Neurourol Urodyn 2008;27:362-7.
7. **Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al.** Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2001;161:1421-7.
8. **Dalal S, Nicolle L, Marrs CF, Zhang L, Harding G, Foxman B.** Long-term Escherichia coli asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus. Clin Infect Dis 2009;49:491-7.
9. **Tseng CC, Wu JJ, Wang MC, Hor LI, Ko YH, Huang JJ.** Host and bacterial virulence factors predisposing to emphysematous pyelonephritis. Am J Kidney Dis 2005;46:432-9.
10. **Caron F, Galperine T, Étienne M, et al.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. SPILF 2014. http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf

Infections urinaires au cours de la grossesse

Corinne Isnard Bagnis*, Gilbert Deray*

* Service de néphrologie, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, 75013 Paris ; chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris-6, France.
corinne.bagnis@psl.aphp.fr

L'infection urinaire et ses complications sont des événements très fréquents de la grossesse, avec une prévalence atteignant 20 % dans certaines populations. Ces atteintes induisent une morbidité importante (retard de croissance intra-utérin, rupture précoce des membranes, accouchement prématuré, prééclampsie, hypertension artérielle et anémie, chorio-amniotite, infections maternelles et fœtales néonatales). Les facteurs favorisant l'infection des urines pendant la grossesse sont liés à des modifications hormonales et anatomiques débutant à la 6e semaine (tableau 1).

Trois tableaux différents peuvent être individualisés

La bactériurie asymptomatique

Elle est présente chez 2 à 10 % des femmes enceintes. La patiente est asymptomatique, et deux cultures sont positives avec la même bactérie (seuil de bactériurie > 105 unités formant colonies [UFC]/mL) ; la leucocyturie n'entre pas dans la définition.
La bactériurie non traitée peut conduire chez 30 à 50 % des femmes à une infection symptomatique et semble augmenter le risque d'accouchement prématuré. Elle doit donc être traitée.

La cystite aiguë gravidique

Le diagnostic est clinique, fondé sur l'apparition d'une dysurie et de douleurs pelviennes sans fièvre. La pyurie (> 10 leucocytes par champ) n'est pas toujours

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

TABLEAU 1

Facteurs favorisant l'infection urinaire chez la femme enceinte

Facteurs mécaniques	Facteurs hormonaux	Facteurs chimiques	Autres	Facteurs non spécifiques
Compression par l'utérus gravide surtout à droite par dextro-rotation de l'utérus Reflux vésico-urétéral favorisé par l'étirement des uretères	La progestérone : – inhibe le péristaltisme des voies urinaires ; – diminue le tonus sphinctérien urétro-vésical, ce qui favorise le reflux et la stagnation des urines Les estrogènes induisent une hyperhémie du trigone favorisant l'adhérence des germes sur l'urothélium	Alcalinisation des urines gravidiques Glycosurie physiologique	Augmentation de la pullulation microbienne vulvo-périnéale gravidique	Brièveté de l'urètre. Malformation des voies urinaires Diabète maternel Antécédents d'infection urinaire Infections cervico-vaginales Drépanocytose

présente. L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) avec antibiogramme est indispensable. Le traitement est probabiliste et immédiat, relayé après documentation par l'antibiogramme.

La pyélonéphrite aiguë gravidique

Présente chez 2 à 4 % des femmes enceintes, elle est évoquée devant une douleur costo-vertébrale, une fièvre et une pyurie. L'ECBU en urgence fait le diagnostic, et l'échographie des voies urinaires est indispensable, ainsi que le bilan du retentissement fœtal. L'hospitalisation est la règle, sauf chez certaines patientes,

TABLEAU 2

Traitement des bactériuries, cystites aiguës et pyélonéphrites aiguës gravidiques

Bactériurie asymptomatique	Cystite aiguë gravidique	Pyélonéphrite aiguë gravidique
Le traitement des bactériuries asymptomatiques par antibiothérapie est recommandé chez toutes les femmes enceintes. Il limite le risque d'évolution vers une pyélonéphrite. Le traitement est établi en fonction des résultats de l'antibiogramme et peut faire appel à (par ordre alphabétique) : – amoxicilline (utilisation possible pendant toute la durée de la grossesse) ; – amoxicilline-acide clavulanique (à éviter en cas de risque d'accouchement imminent) ; – céfixime (utilisation possible pendant toute la durée de la grossesse) ; – nitrofurantoïne* (utilisation possible pendant toute la durée de la grossesse) ; – pivmécillinam (utilisation possible pendant toute la durée de la grossesse) ; – sulfaméthoxazole-triméthoprime (à éviter par prudence au 1er trimestre de la grossesse)	Le traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme en utilisant céfixime ou nitrofurantoïne. L'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, le pivmécillinam et le sulfaméthoxazole-triméthoprime ne sont plus recommandés en traitement probabiliste, en raison du niveau de résistance élevé d'*E. coli* vis-à-vis de ces molécules Le traitement de relais est fonction des résultats de l'antibiogramme et peut faire appel à (par ordre alphabétique) : – amoxicilline ou amoxicilline-acide clavulanique (à éviter en cas de risque d'accouchement imminent) ; – ou céfixime ou nitrofurantoïne ou pivmécillinam ou sulfaméthoxazole-triméthoprime (à éviter par prudence au 1er trimestre de la grossesse)	L'hospitalisation initiale est recommandée. Le traitement probabiliste recommandé est : – une céphalosporine de 3e génération (ceftriaxone, céfotaxime) par voie injectable ; – dans les formes sévères, l'ajout d'un aminoside (gentamicine ou nétilmicine ou tobramycine) est recommandé pendant 1 à 3 jours à la phase initiale du traitement ; – dans certains cas (allergie, intolérance...), l'aztréonam (utilisable pendant toute la durée de la grossesse), un aminoside en monothérapie (gentamicine ou nétilmicine ou tobramycine) ou une fluoroquinolone sont des options possibles après avis spécialisé Après 48 heures d'apyrexie, un relais *per os* peut être effectué. Les molécules recommandées en fonction des résultats de l'antibiogramme sont (par ordre alphabétique) : – amoxicilline ou amoxicilline-acide clavulanique (à éviter en cas de risque d'accouchement imminent) ; – céfixime, sulfaméthoxazole-triméthoprime (à ne pas utiliser par prudence au 1er trimestre de la grossesse)
• La durée totale de traitement recommandée est de 5 jours, sauf pour la nitrofurantoïne (7 jours). • Les traitements de 3 jours et les traitements en dose unique ne sont pas recommandés. • Un ECBU de surveillance 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est nécessaire, suivi d'un ECBU mensuel.		• La durée totale de traitement est d'au moins 14 jours. • Un contrôle de l'ECBU est recommandé 48 heures après le début de l'antibiothérapie et dans les 8-10 jours suivant l'arrêt, ainsi qu'une surveillance mensuelle.

* voir les restrictions d'utilisation de la nitrofurantoïne p. 965.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

essentiellement au premier ou au début du deuxième trimestre, le plus souvent après 24 à 48 heures de surveillance. Les critères permettant de poursuivre le traitement à domicile sont une grossesse de moins de 24 semaines, la bonne tolérance du traitement par voie orale, l'absence de nausées ou vomissements, l'absence de comorbidité associée, l'absence de signes de gravité (fièvre inférieure à 38,5 °C), un examen obstétrical normal, des conditions socio-économiques favorables pour un traitement ambulatoire.

Suivi et traitement

Le suivi systématique d'une femme enceinte doit comprendre un dépistage de la bactériurie asymptomatique dès le quatrième mois. Il doit être fait par la bandelette urinaire suivie en cas de positivité par un ECBU.
Si le risque d'infection urinaire est élevé (uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle, troubles mictionnels, infection vaginale…), la réalisation directement d'un ECBU mensuel est recommandée.
Les germes impliqués sont prévisibles si la femme enceinte est par ailleurs en bonne santé : *Escherichia coli* est le germe plus souvent retrouvé (75 à 90 % des cas), et plus rarement *Staphylococcus saprophyticus* (5 à 10 %) et *Klebsiella pneumoniæ*, *Proteus mirabilis* et les streptocoques du groupe B dans moins de 5 % des cas.
La prise en charge doit être spécifique, liée au risque particulier d'infection urinaire pendant la grossesse, aux conséquences potentielles de celle-ci sur le devenir du fœtus et de la mère et au choix particulier des antibiotiques utilisables en toute sécurité pendant la grossesse.
La pharmacocinétique des antibiotiques pouvant être modifiée de façon imprévisible pendant la grossesse et la toxicité pour le fœtus devant être évitée, seulement certains antibiotiques peuvent être utilisés (nitrofurantoïne, bêtalactamines [(pénicillines et céphalosporines)] et fosfomycine trométamol). L'émergence de résistances (*E. coli* producteur de bêtalactamases) limite encore le choix.
L'antibiotique idéal doit être :
– d'efficacité prouvée dans un essai randomisé ;
– actif contre la majorité des agents pathogènes retrouvés ;
– susceptible de permettre des taux plasmatiques efficaces durant le traitement ;
– peu coûteux ;
– bien toléré et non toxique pour le fœtus.
Le traitement est résumé dans le tableau 2.
Dans la revue Cochrane de 2011, les essais randomisés de différents traitements antibiotiques et voies d'administration ont été analysés pour des infections urinaires symptomatiques chez la femme enceinte. Dix études incluant 1 125 femmes (hospitalisées ou non, dans différents pays du monde) ont été retenues, ne permettant pas de conclure à la supériorité d'un traitement antibiotique (parmi ceux utilisés habituellement) sur l'efficacité et le taux de récidive et sur les conséquences obstétricales.
Une autre revue Cochrane portant sur l'analyse des études de prévention de la récidive des infections urinaires chez la femme enceinte a montré (sur 200 femmes environ) qu'une dose quotidienne de nitrofurantoïne et une surveillance clinique n'a pas prouvé de supériorité par rapport à la surveillance clinique sur la survenue des épisodes infectieux même si elle était associée à une baisse significative des bactériuries asymptomatiques. •

C. Isnard Bagnis déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
G. Deray n'a pas transmis de déclaration d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Recommandations de bonnes pratiques, Afssaps, 2008.
2. **Vasquez JC, Abalos E.** The Cochrane Collaboration. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2011 Jan 19;(1):CD002256.
3. **Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, et al.** The Cochrane Collaboration. Intervention for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD009279.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Infections urinaires nosocomiales

Belkacem Issad*, Corinne Isnard Bagnis*,**
* Service de néphrologie, groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles-Foix, 75013 Paris, France.
** Chaire de recherche en éducation thérapeutique UPMC-CNAM-EHESS, Paris-6, France.
belkacem.issad@psl.aphp.fr

Épidémiologie

L'infection urinaire nosocomiale est l'infection acquise à l'hôpital, la plus fréquente à travers le monde. Aux États-Unis, elle représente 30 à 40 % des infections acquises à l'hôpital et plus de 900 000 patients ont une bactériurie nosocomiale à l'hôpital chaque année.[1] En France, les résultats des deux enquêtes nationales (1996, 2001) ont montré respectivement des taux de prévalence de 2,8 % à 2,6 % et place les infections urinaires au premier rang des affections acquises à l'hôpital, soit 36,3 % et 42,7 % respectivement des infections urinaires nosocomiales.[2] Ces résultats ne distinguent pas l'infection de la colonisation. Plus des trois quarts des infections « recensées » restent asymptomatiques. La plupart des patients sont sondés pendant seulement 2 à 4 jours, mais plusieurs d'entre eux le sont pendant une durée plus longue.[3] La durée du sondage est le facteur de risque le plus important pour développer une bactériurie (de 3 % à 8 % par jour).[4] Les infections urinaires nosocomiales sur cathéter comprennent un large réservoir d'organismes microbiens résistants aux antibiotiques particulièrement dans des unités de soins intensifs avec un risque de transmissions croisées important.[2]

Définition

En 2002, la conférence de consensus organisée conjointement par la Société de pathologie infectieuse de langue française et l'Association française d'urologie a défini une infection urinaire comme étant nosocomiale si celle-ci est contractée dans une structure de soins (milieu hospitalier ou autre établissement de santé) ou reliée à la prise en charge du patient.[2] Dans les deux tiers des cas, l'origine des bactéries nosocomiales est de type endogène.[5]

Colonisation urinaire

L'appareil urinaire est normalement stérile, excepté la fin de la portion distale de l'urètre. La colonisation est définie comme la présence d'un ou plusieurs micro-organismes dans l'appareil urinaire sans manifestations cliniques (anciennement bactériurie asymptomatique).

Pathogénie et mécanismes de porte d'entrée

Le facteur prédisposant le plus important de l'infection urinaire nosocomiale est le sondage urinaire, qui perturbe les mécanismes de défense de l'hôte et facilite l'accès des germes pathogènes à la vessie. Les infections urinaires sur sonde peuvent être de type extraluminal (entrée de la bactérie dans la vessie le long du biofilm protecteur) ou endoluminal (stase urinaire due à la perte de drainage ou à la contamination de la collection d'urine). La voie extraluminale est plus commune que l'infection par oie endoluminale, en particulier depuis l'instauration de systèmes clos de drainage.[5]

Méthodologie diagnostique

Le recueil, les conditions de conservation et le transport des urines sont d'une importance capitale pour le diagnostic d'une infection urinaire nosocomiale.[5] La ponction pubienne semble être la voie de prélèvement la plus représentative de

TABLEAU 1 **Agents pathogènes rencontrés dans les infections nosocomiales**

Micro-organismes	Épidémiologie	Particularités
Escherichia coli	75 à 90 % des cas en ville 50 % des cas hospitaliers	40 % de résistance aux aminopénicillines 20 % de résistance au cotrimoxazole 10 % de résistance aux fluoroquinolones
Klebsielles *Pseudomonas* *Serratia*	Infections hospitalières	Germes souvent résistants Sonde à demeure
Staphylocoque doré	Infections hospitalières	Septicémie
Candida albicans *Candida tropicalis*	Infections hospitalières	Sonde à demeure Sujets diabétiques Après antibiothérapie à large spectre

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

l'urine intravésicale mais aussi la plus invasive. D'autres méthodes de prélèvement telles qu'en milieu de jet, par ponction directe de l'opercule spécifique de la sonde urinaire, par sondage urinaire chez les femmes incontinentes et par étui pénien chez les hommes peuvent être également utilisées. La rapidité de l'acheminement du recueil, moins de 2 heures à température ambiante, et la conservation des urines à 4 °C pendant 24 heures peuvent être envisagées sans influencer la bactériurie.

Microbiologie

Escherichia coli est l'espèce la plus fréquemment isolée.[5] D'autres bacilles à Gram négatif peuvent être isolés tels que *Klebsiella, Serratia, Citrobacter, Enterobacter* et *Pseudomonas æruginosa*, ainsi que des cocci à Gram positif tels que *Steptococcus spp.* Enfin, les infections de type fungique, en particulier la candidurie, sont rapportées chez 3 à 32 % des patients sondés pendant une courte période[5] (tableau 1). En revanche, l'infection urinaire chez les patients sondés à long terme est habituellement de type polymicrobien. Le réservoir bactérien des infections urinaires est le tube digestif.

Bandelette urinaire

Vu l'absence d'urines retenues au moins 3 heures, il n'y a aucun intérêt à utiliser la bandelette urinaire chez les patients équipés d'une sonde.

Symptomatologie

Les signes cliniques compatibles avec une infection urinaire chez les patients sondés associent douleur, fièvre supérieure à 38 °C, hématurie, inconfort pubien, impériosité mictionnelle et, chez ceux dont le cathéter a été retiré, dysurie, douleurs sus-pubiennes et pollakiurie. La pyurie chez le patient sondé n'est pas systématiquement associée à une infection urinaire.

La bactériurie asymptomatique est définie, en revanche, par la présence de 10^5 unités formant colonies (UFC) d'espèces bactériennes par millilitre (10^5 UFC/mL) chez un patient sans symptôme.

TABLEAU 2

Modalités de prévention des infections nosocomiales

La stratégie la plus efficace pour réduire le taux de morbi-mortalité associé à une bactériurie sur sonde reste la réflexion avant l'indication d'un sondage vésical. Il doit toujours être effectué sur prescription médicale et maintenu le moins longtemps possible.
L'utilisation du système clos (sondage vésical clos) doit être systématique quelle que soit la durée du sondage.
La pose de la sonde à demeure doit se faire dans le cadre d'une procédure actée par les équipes d'hygiène, avec asepsie, désinfection des mains, gants stériles.
La prophylaxie antimicrobienne systémique ne doit pas être utilisée en routine à cause du développement de germes résistants.
Une toilette quotidienne doit être effectuée avec un savon doux médical : lors de la toilette, après chaque selle ou en cas de souillure.
Le cathéter doit être changé toutes les 3 à 4 semaines, en cas de maintien de son indication, pour réduire le risque d'infection urinaire.
Les institutions de santé doivent absolument développer un programme d'éducation pour promouvoir la désinfection à partir d'une liste d'indications appropriées pour poser des sondes urinaires à demeure et évaluer régulièrement l'adhésion à ces recommandations spécifiques.
Les irrigations d'antiseptique ou de désinfectant dans la poche de drainage, l'utilisation de cathéter imprégné d'antibiotiques et ou de sels d'argent sont à proscrire.

Traitement

Traitement curatif

Avant l'initiation du traitement antimicrobien, un échantillon d'urine doit être obtenu, pour en permettre la culture, afin d'affirmer l'infection urinaire.

La colonisation urinaire n'est pas l'indication d'un traitement systématique par les antibiotiques, que le patient soit sondé, ou diabétique, âgé ou ayant une vessie neurologique (niveau de preuve A-1).[2]

Toutes les infections urinaires nosocomiales bactériennes justifient un traitement, que les sujets soient porteurs ou non d'une sonde urinaire (A).[2]

La levée d'un obstacle et la lutte contre un résidu vésical sont deux éléments essentiels dans la prise en charge antibiotique (A-III).[2]

Le choix raisonné des antibiotiques

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

repose sur la nature des micro-organismes et de leur sensibilité aux antibiotiques (A-II).[2]
Les associations d'antibiotiques doivent être réservées au traitement des infections urinaires ayant des signes de gravité. Une bithérapie doit être limitée à la période initiale le plus à risque (A-III).[2]
La durée du traitement antibiotique d'une infection urinaire nosocomiale dépend du tableau clinique : 10 jours en cas d'atteinte rénale avec fièvre et/ou douleur lombaire, sinon 5 jours.
Une diurèse quotidienne de 1,5 L doit être assurée. Il n'y a pas d'intérêt à obtenir une hyperdiurèse (E-II).[2]
L'irrigation vésicale avec antiseptique peut être proposée uniquement chez les patients sélectionnés qui bénéficient de procédures urologiques à court ou long terme.

Traitement préventif

Voir le tableau 2.

Cas particulier des candiduries nosocomiales[2]

Il n'y a pas d'indication de traitement antifungique systématique des colonisations à *Candida sp.*
Dans les infections à *Candida sp* chez un patient à risque (neutropénie, transplantation rénale, mise en place d'une prothèse endovasculaire ou ostéo-articulaire, chirurgie neurologique), le remplacement ou l'ablation de la sonde doit être requis.
Toute antibiothérapie antibactérienne doit être interrompue si elle n'est pas indispensable.

Conclusion

De toutes les infections nosocomiales, les infections urinaires sont les plus fréquentes. Près des trois quarts des infections urinaires nosocomiales sont la conséquence d'un cathétérisme vésical. La sonde à demeure est le facteur de risque le plus souvent mis en cause.
La réduction du sondage urinaire à demeure est la voie la plus efficace pour réduire la morbi-mortalité associée à la bactériurie. Si l'antibiothérapie doit être un choix raisonné, la prévention est capitale. •

RÉFÉRENCES

1. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report data summary January 1992 through June 2002, issued October 2004. Am J Infect Control 2004;32:470-85.
2. Conférence de consensus co-organisée par la Société de pathologie française (SPILF) et l'Association française d'urologie (AFU). Novembre 2002 : Institut Pasteur Paris. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/iun-02.pdf
3. Classen DC, Larsen RA, Burck JP, et al. Prevention of catheter associated bacteriuria: Clinical trial of methods to block three known pathways of infection. Am J infect Control 1991;19:136-42.
4. Thomas M, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention and treatment of catheter- associated urinary tract infection in adults: 2009 International clinical practice guidelines from infectious diseases Society of America. http://cid.oxfordjournals.org/content/50/5/625.short et modif du premier auteur
5. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte Recommandations, Afssaps 2008. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-argumentaire.pdf

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

BON DE COMMANDE

à renvoyer sans affranchir avec votre règlement à : Global Média Santé
Service abonnements - Libre réponse n° 63052 - 92219 Saint-Cloud Cedex.

Thérapeutique en médecine générale
Un outil indispensable pour vos prescriptions

Frais de port offerts



60 €

❑ chèque à l'ordre de Global Média Santé
❑ carte bancaire (sauf American Express)

N° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Expire fin : |_|_|_|_|

Merci d'inscrire les 3 derniers chiffres figurant au dos de votre carte bancaire |_|_|_|

Date et signature obligatoires

Je complète les informations me concernant : ❑ M. ❑ Mme

Nom : _____ Prénom : _____

N° : ____ Rue : _____

Code postal : |_|_|_|_|_| Ville : _____

Tél. : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

E-mail : _____

Spécialité : _____

GMSANTÉ

Conformément à la loi Informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification pour les informations vous concernant, que vous pouvez exercer librement auprès de Global Média Santé- service abonnements - 314, bureaux de la colline - 92213 Saint-Cloud cedex.

Offre valable jusqu'au 31/12/2014

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN